

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE **125** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CATHARINE DEEVER-LEALTAD

Née le 26 Avril 1895, à Cleveland, Ohio, Etats-Unis

Maladie de Hand-Schüller-Christian

Xanthomatose Cranio-Hypophysaire

Reticulo-Endothéliose

Travail fait dans le Service de M. LESNÉ

Président de Thèse : M. le Professeur P. NOBÉCOURT.

Imprimerie C. SERRE

23, Rue de Rocroy

PARIS-X^e

TRUDAINE 81-09

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CATHARINE DEEVER-LEALTAD

Née le 26 Avril 1895, à Cleveland, Ohio, Etats-Unis

Maladie de Hand-Schüller-Christian

Xanthomatose Cranio-Hypophysaire

Reticulo-Endothéliose

Travail fait dans le Service de M. LESNÉ

Président de Thèse : M. le Professeur P. NOBÉCOURT.

Imprimerie C. SERRE

23, Rue de Rocroy

PARIS-X^e

TRUDAINE 81-09

1933

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GREGOIRE
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	LÆPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	AIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	Maurice VILLARET.
Chimie médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux ..	DEL BET.
Clinique des maladies infectieuses	CUNEO.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	LEGUEU.
Clinique gynécologie	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	BRINDEAU.
Clinique thérapeutique médicale	JEANNIN.
Clinique oto-rhino-laryngologique	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	OMBREDANNE.
Clinique propédeutique	RATHERY.
Clinique de la Tuberculose	LEMAITRE.
Professeur sans chaire	Pierre DUVAL.
Professeur sans chaire	SERGENT.
Professeur sans chaire	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	D ^e GAUDART DALLAINES.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GASTINEL.
Bactériologie	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GASTINEL.
Histologie	GATELLIER.
Pathologie médicale	GIROUD.
Anatomie	HARVIER.
Pathologie médicale	HOVELACQUE.
Hygiène	HUTINEL.
Chimie biologique	JOANNON.
Pathologie médicale	LABBÉ (Henri).
Oto-rhino-laryngologie	LAROCHE Guy.
Anatomie pathologique	N...
Pathologie chirurgicale	HUGUENIN
Pathologie mentale	LEVEUF.
Pharmacologie	LIAN.
Histologie	HAZARD.
Pathologie chirurgicale	MILLLOT.
Pathologie médicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Anatomie Pathologique	MOURE.
Anatomie	OBERLING.
Médecine légale	OLIVIER.
Obstétrique	PIÉDELIEVRE.
Pathologie chirurgicale	PORTES.
Physiologie	QUÉNU.
Dermatologie et syphillographie	RICHET Fils.
Pathologie médicale	SÉZARY.
Obstétrique	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale	BASSET.....	} Clinique chirurgicale
CHIRAY.....		CHEVASSU....	
DEBRE.....		HEITZ-BOYER	
DUVOIR.....		MATHIEU....	
FIESSINGER..		MOCQUOT	
LAIGNEL-LAVASTINE		PROUST.....	
		SCHWARTZ...	
		LE LORIER...	
MM.			
LEVY-SOLAL.....	}		Clinique obstétricale
METZGER.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR PHEBE L. DUBOIS

De New-York City

*Qu'elle trouve dans ce travail un faible
témoignage de notre plus profonde gratitude.*

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Avec ma vive affection et reconnaissance.

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A MES CAMARADES D'ETUDES

A MONSIEUR ET MADAME JEAN GIRAUD

De la Fondation Deutsch de la Meurthe

Cité Universitaire de Paris

*Qu'ils nous permettent de les remercier ici
de l'accueil bienveillant qu'ils nous ont réservé.*

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. NOBÉCOURT

Professeur de Clinique médicale des Enfants
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*En le remerciant du grand honneur qu'il
nous fit de vouloir bien présider notre thèse.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Trousseau
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré cette thèse. Avec notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant et paternel qu'il nous a toujours réservé dans son service et pour le précieux enseignement qu'il nous a prodigué.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES MOURIQUAND

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
de la Faculté de Lyon
Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a porté en guidant nos débuts en médecine infantile et en éclairant nos premiers efforts.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553018_0107

Maladie de Hand-Christian-Schüller

CHAPITRE PREMIER

Historique

Le premier cas de la maladie de Hand-Christian-Schüller fût décrit en 1893 par un Américain, Alfred Hand, dans le « Transactions of the Pathological Society of Philadelphia », sous le nom de « Tuberculose et polyurie ».

Il s'agissait d'un garçon de 3 ans, admis à l'hôpital le 1^{er} Décembre 1892. Cet enfant avait eu de l'entérocolite à 5 mois, le croup et la rougeole à 2 ans. A l'examen on se trouvait en présence d'un enfant chétif, qui présentait une exophtalmie bilatérale et une opacité cornéenne, un thorax rachitique, un abdomen distendu, tympanique, le foie et la rate augmentés de volume et les pieds œdémateux. Il avait de la polydipsie et de la polyurie. L'enfant mourut de broncho-pneumonie.

A l'autopsie en plus des lésions tuberculeuses, on trouva sur l'os pariétal droit une tache jaune de 1 cm 1/2 de diamètre, ramollie, intéressant la table externe, le diploë et la table interne. Disséminées sur la voûte crânienne, il y avait des taches plus petites intéressant seulement la table externe. Quelques années après Hand se demanda si la tuberculose était seule en cause pour expliquer la triade : diabète insipide — exophtalmie — lacunes crâniennes.

En 1905 T. W. Kay présenta à la Société Médicale de Pennsylvanie un rapport intitulé : « Hydrocéphalie avec lésions osseuses, exophtalmie et polyurie ». C'était l'histoire d'un garçon de 7 ans, enfant unique de parents en bonne santé. Il avait toujours été bien portant jusqu'à l'âge de 4 ans, il eut alors une scarlatine suivie d'un écoulement persistant de l'oreille droite. Quatre mois plus tard l'enfant se plaignit de céphalée ; les ganglions cervicaux supérieurs et sous-maxillaires augmentèrent de volume. Cinq mois après la scarlatine, les dents se déchaussèrent, d'abord les molaires, ensuite la plupart des autres dents tombèrent. En même temps la mère constatait que d'un côté de la tête l'os semblait ramolli. Quelques mois après apparut une exophtalmie, les globes oculaires faisant tellement saillie que l'enfant ne pouvait plus porter ses lunettes. Puis la polyurie apparut ; l'enfant urinait plusieurs fois par heure, la quantité éliminée allant jusqu'à 27 litres par jour.

Dans la suite le maxillaire inférieur ne fut plus qu'une masse cartilagineuse ; le menton avait disparu. Le tissu osseux était en partie résorbé au niveau du temporal droit et du frontal et du pariétal gauches.

En 1908, Pussey et Johnson ont rapporté le 3^e cas et A. Dietrich le 4^e cas en 1913.

C'est en 1915 que le radiologue Schüller de Vienne fit le premier dans deux cas semblables l'examen radiologique du crâne. Un de ces cas est celui d'un garçon de 16 ans qui présentait à l'âge de 6 ans, une nocturie, plus tard une exophtalmie gauche et un syndrome adiposo-génital. Le 2^e cas est celui d'une fillette de 7 ans qui présentait des signes de diabète insipide, de l'exophtalmie et des lacunes crâniennes au niveau desquelles on sentait des battements cérébraux. C'est après les examens radiographiques de ces cas que Schüller a décrit les images particulières à la maladie, les appelant « Schadeldefekte » ou

« Landkarten defekte » voulant dire images en « carte de géographie ».

En 1919 Christian publie un article « Defects of Membranous Bones, Exophthalmos and Polyurie, an unusual syndrome of Dyspituitarisme ». Il s'agissait d'une fillette qui avait toujours été bien portante. A 3 ans on remarque une carie dentaire et une inflammation des gencives. A 3 ans 1/2, elle présente une exophtalmie, de la polyurie, de la polydipsie. A 5 ans, un examen radiologique décèle des taches claires, disséminées sur le crâne et des taches moins nettes au niveau de l'iléon et de l'ischion.

Dans les dernières années, les cas rapportés en Allemagne, en Angleterre, Australie, Amérique du Sud, Amérique du Nord, Italie, Norvège et Russie sont environ au nombre de cinquante.

Cette maladie paraît frapper surtout les jeunes enfants, le plus souvent au cours de la 2^e et 3^e année; elle devient moins fréquente dans les années suivantes jusqu'à la puberté et est rarissime à l'âge adulte. On a rapporté le cas d'une jeune fille ayant 22 ans et celui d'un homme de 55 ans. Parkes Weber a rapporté le cas d'un homme de 37 ans, présentant comme unique symptôme un diabète insipide et qui est mort de tuberculose; à l'autopsie on n'a trouvé nulle part dans l'organisme, sauf dans l'hypophyse, les lésions macroscopiques et microscopiques particulières à la maladie de Hand-Christian-Schüller.

Sauf quelques cas qui ont guéri spontanément, la maladie évolue assez souvent vers la mort qui survient en 2 à 4 ans (Rowland : sur 14 cas, 7 morts). Ces enfants meurent le plus souvent dans un état de cachexie avec anémie grave, mais il y a des cas où la mort est survenue par défaillance cardiaque chez des enfants présentant une fibrose dense du tissu pulmonaire, ou par asphyxie due à l'encombrement des bronches par le processus xanthomateux.

Plusieurs traitements ont été employés avec des résultats

discordants. Rowland a constaté une amélioration par un régime pauvre en lipides, mais d'autres auteurs ont trouvé que le régime n'avait aucune action sur la maladie. Le traitement glandulaire a été essayé en plusieurs cas. L'extrait parathyroïdien avec régime riche en calcium n'a pas donné de résultats favorables. Dans quelques cas l'extrait thyroïdien a produit une amélioration. Le physiologiste Youchtchenko a montré en 1910 que le parenchyme thyroïdien est capable de dédoubler énergiquement les graisses. L'extrait paraît exagérer le métabolisme des lipides. L'extrait du lobe postérieur d'hypophyse améliore le diabète insipide. Cependant on doit manier l'extrait hypophysaire avec prudence car Lesné, Lièvre et Boquien ont vu un accident assez grave se produire par l'emploi d'extrait hypophysaire. Une première prise nasale de deux centigrammes de poudre de lobe postérieur d'hypophyse a entraîné une réduction brutale de la polydipsie et de la diurèse; celle-ci tomba à 750 grammes en dix heures chez un enfant qui urinait 4 à 5 litres par 24 heures; en même temps, se constitua un œdème considérable de la face, de l'ensemble des téguments avec ascite, submatité des bases pulmonaires, augmentation de poids de 1.500 grammes, torpeur, somnolence; rétrocession en 24 heures.

L'insuline a été employée dans plusieurs cas; les effets sur les symptômes de la maladie furent variables, mais il s'est produit dans tous les cas une amélioration de l'état général.

Ce furent Radding en 1923, Cignolini, Gilmore et Sosman en 1928, qui eurent l'idée de faire de la radiothérapie. En 1925, Raffo et Defiorgi de Buenos-Aires ont fait des expériences montrant la destruction du cholestrol en solution chloroformique par les Rayons X.

Bachem, de Chicago, a constaté la production d'oxyacides de Cholesterol après irradiation. Burgheim en faisant des expériences *in vivo* et *in vitro* sur le cholestrol et la lecithine a vu

que cette dernière a été détruite seulement par le radium et que le cholestérol est très sensible aux rayons X.; l'intensité de la destruction dépend du temps de l'irradiation.

Dans la xanthomatose les rayons agissent surtout sur les localisations osseuses; le diabète insipide et l'exophtalmie regressed d'une façon beaucoup moins constante que les lacunes osseuses et les plaques et nodules de xanthomatose. Il est toutefois important de se rappeler que la disparition des lacunes osseuses par radiothérapie n'empêche pas l'apparition de nouvelles lésions. En même temps que les lacunes osseuses se comblent, l'état général s'améliore, la croissance reprend, et les lésions guérissent.

Etant donné la rareté de la maladie chez l'adulte et la guérison spontanée chez les enfants qui arrivent à dépasser la puberté, Sosman pense que les malades acquièrent une tolérance pour la maladie ou bien que le processus pathologique causal disparaît.

CHAPITRE II

Symptômes

Les symptômes cardinaux de la maladie sont au nombre de trois : *Ostéoporose crânienne*, *Diabète insipide*, *Exophtalmie*. Parmi les signes accessoires, les lésions buccales se voient fréquemment et même ont été dans quelques cas, les premiers en date : telles que la gingivite, la stomatite, l'ébranlement des dents et leur chute même. En plus, il y a presque constamment des troubles de croissance : nanisme, infantilisme. Moins fréquemment, on a observé des dystrophies adiposo-génitales, de l'ictère, de l'hydrocéphalie, des lésions cutanées.

Plusieurs symptômes peuvent apparaître d'emblée; parfois un seul marque le début, diabète insipide, exophtalmie, ou lésions buccales, suivi à un intervalle plus ou moins long de d'autres signes. Il y a des cas où des années se sont passées avant que le tableau soit au complet.

C'est l'ostéoporose, surtout crânienne, qui est le signe pathognomonique et qui donne des images radiologiques particulières à la maladie Schüller de Vienne, le premier, a fait des examens radiographiques, et c'est lui qui a décrit les images en « carte de géographie ». Ce sont des taches claires, petites ou grandes, rondes, ovales ou irrégulières. Elles peuvent se fusionner en donnant des images polycycliques. Leurs bords sont nets comme coupés à l'emporte-pièce ou bien ils ressemblent aux « trous rongés par les mites » selon l'expression de Rowland. Au niveau de ces lésions, il y a d'abord décalcification du tissu osseux qui

se ramollit. La résistance à la palpation disparaît, le tissu devient dépressible ou bien il se forme des nodules ou des masses tumorales qui ont fait faire un diagnostic de chlorome au premier abord.

Ce sont le pariétal et le frontal qui sont le plus souvent atteints, mais les lacunes se trouvent aussi au niveau de l'occipital et de la base du crâne.

La mastoïde est moins souvent atteinte que le maxillaire inférieur; des os de la voûte orbitaire sont fréquemment lésés, leur atteinte provoquant un véritable effondrement de la voûte. Dans d'autres cas, c'est le rebord de la cavité orbitaire qui disparaît. Quand la selle turcique est lésée, l'image radiographique montre un élargissement de la selle et avec quelquefois en plus disparition des apophyses clinoides. Vampré a remarqué chez son malade l'érosion et l'effondrement du fond de la selle qui était parallèle à l'axe du sphénoïde.

Dans la majorité des cas les lésions osseuses sont limitées au crâne, mais il peut y avoir aussi atteinte des ailes de l'os iliaque, de l'ischion, moins souvent des os longs, fémur, tibia, humérus et radius, par ordre de fréquence. Dans plusieurs cas, les côtes sont atteintes, plus rarement les vertèbres et l'omoplate. Un enfant observé par Sosman a présenté comme seul symptôme au début de sa maladie, une lésion tumorale de l'omoplate. On a constaté dans quelques cas des lésions osseuses généralisées d'emblée. Un enfant soigné par Alberti avait des lacunes osseuses nombreuses au niveau de la voûte crânienne, de la voûte orbitaire (la selle turcique paraissait normale malgré une polyurie de 6-15 litres par jour) le maxillaire présentait plusieurs régions complètement décalcifiées et l'os était déformé. Au niveau des os longs : fémur, tibia, humérus, radius furent trouvés des images lacunaires, mais les os de la main et du pied étaient indemnes. L'enfant observé par Cignolini avait aussi des lésions multiples,

mais l'observateur fait remarquer qu'il semble y avoir une prédilection pour les os plats et pour la région métaphysaire des os longs — ces lésions pouvant s'étendre dans la diaphyse. Cependant on a trouvé des lésions diaphysaires primitives.

Au niveau du crâne, la table externe ou la table interne peuvent être intéressées isolément ou toutes les deux en même temps que le diploë, toute l'épaisseur de l'os étant prise. Souvent la dure-mère présente des taches, des plaques ou des masses tumorales qui restent isolées ou sont contiguës aux lésions osseuses. Quand ces lésions sont du côté interne de la dure-mère, elles ne semblent pas envahir le cortex cérébral. Dans quelques cas on a vu se produire un élargissement des sutures des os crâniens au niveau desquelles on a pu sentir des battements cérébraux.

Cohen, Moreau et Murdoch décrivent le crâne dans un cas de la façon suivante : « on se trouve en présence d'un crâne en gelée soutenu par des étroites arcades osseuses. »

Un cas rapporté par Vampré présentait une hydrocéphalie énorme. Chez un enfant observé par Sosman, on a vu la substance cérébrale faire saillie lorsque l'enfant criait.

Il est rare que les enfants présentent des troubles d'hypertension crânienne. La fillette soignée par Dahl et Forsberg à Oslo se plaignait de maux de tête, elle avait des vomissements et des vertiges. Le malade de Schüller et Chiari présentait un syndrome classique de tumeur cérébrale avec signe de Babinski.

Rowland croit que la destruction osseuse commence dans la moelle par un processus d'hyperplasie — puis elle s'étend dans les travées osseuses jusqu'à la table interne ou externe. Pende a fait des biopsies et à l'examen histologique a trouvé du tissu qui ressemblait à celui du rachitisme et de l'ostéomalacie.

Toutefois, le symptôme qui attire l'attention le premier, n'est pas d'habitude l'ostéoporose crânienne mais la polydipsie et par suite la polyurie. Dans les cas rapportés par Schüller des signes

de diabète insipide associés avec un syndrome adiposo-génital ont fait croire à cet auteur qu'il s'agissait d'une « Dystrophie hypophysaire ». Christian a pensé se trouver en présence d'un « syndrome de dyspituitarisme. » La polydipsie chez ces enfants peut être telle, qu'ils se réveillent la nuit pour demander à boire et qu'ils boivent n'importe quoi. La polyurie est de quantité variable. On a rapporté des débits urinaires de 2 à 27 litres par 24 heures — l'enfant soigné par Kay urinait 27 litres et celui de Vampré 25 litres par 24 heures. Lumstosa rapporte d'une façon imagée l'histoire d'un enfant qui demandait à chaque instant à boire. Si on ne lui en donnait pas immédiatement, il prenait la première casserole qui lui tombait sous la main, urinait dedans et buvait l'urine.

Les urines sont limpides, claires presque toujours acides. Les recherches de sucre et d'albumine restent négatives ainsi que le Benc Jones. Il n'y a pas de troubles de l'excrétion des chlorures ou de l'urée. La densité de l'urine oscille entre 1.000 et 1.005.

On a cru d'abord qu'on avait toujours affaire à un diabète insipide d'origine hypophysaire car quelques clichés radiologiques ont montré des processus pathologiques au niveau de la selle turcique; cependant on a noté que dans d'autres cas la selle turcique paraissait normale malgré la polydipsie et la polyurie.

Quelques observateurs ont voulu voir la preuve d'une lésion pituitaire primitive dans la régression de la polyurie, à la suite d'injections d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

Mais on est revenu de l'idée que le métabolisme de l'eau est réglé par le lobe postérieur de l'hypophyse. En 1888 Bryon Bramwell à propos d'un cas de tumeur pituitaire avec augmentation énorme de la graisse sous-cutanée, polyurie, polydipsie et glycosurie a posé la question de savoir si la cause en était bien la tumeur hypophysaire ou bien les lésions avoisinant la glande : l'irritation de la substance grise du 3^e ventricule et l'extension de

cette irritation au plancher du 4^e ventricule. Trente ans après Erdheim parlait de la possibilité de la participation de l'hypothalamus dans la symptomatologie pituitaire. En 1920 Camus et Roussy ont provoqué expérimentalement la polyurie par lésion du tuber cinereum. Déjà en 1912 Aschner pense à la possibilité de lésions des fibres nerveux dans le tuber cinereum pour expliquer la polyurie, la glucosurie et la dystrophie adiposo-génitale post-opératoire.

La tige du lobe postérieur est une dépendance de la paroi du 3^e ventricule. La paroi du 3^e ventricule, l'infundibulum et le tuber cinereum contiennent des noyaux paraventriculaires; le noyau ventral du tuber, le noyau supra-opticus, le noyau accessoire et le noyau para-cellulaire qui ont des connections nerveuses très emmêlées. On trouve des fibres amyéliniques qui vont de la bandelette optique au lobe postérieur de l'hypophyse, des fibres allant du noyau ventral au lobe postérieur de l'hypophyse, un arc ventriculaire formé de fibres qui vont du noyau lenticulaire à la couche optique et un faisceau qui part du tuber cinereum passe dans l'hypothalamus puis dans le mesencéphale aux centres végétatifs bulbaires. Il y a encore un trajet nerveux qui selon Raab part de la glande pituitaire, passe par les centres du plancher du 3^e ventricule et l'hypothalamus et va au système sympathique.

Raab croit que c'est par ce relai nerveux que se fait le contrôle central du métabolisme des graisses. Cajal a démontré qu'il existe des fibres nerveux dans l'infundibulum. Ces fibres ont été étudiées par Cushing qui les ont suivi depuis l'hypothalamus au lobe postérieur de l'hypophyse.

Fink pense que la balance de l'excrétion hydrique peut être maintenue par des relations anatomiques entre les centres nerveux automatiques des reins et des centres végétatifs situés pro-

blement dans le tuber cinereum et par un composant de l'hormone pituitaire.

Selon Cushing la pars intermédiaire de la glande pituitaire envahit la pars nervosa d'où partent les corps hyalins (corps de Herring), qui représentent le principe actif qui agit sur le tuber cinereum. Greving et Pries ont trouvé des fibres amyélinique en abondance qui, partant des nuclei supra optiques et paraventriculaires convergent dans l'infundibulum en une tige compacte, entrent ensuite dans le lobe postérieur et se ramifient largement dans la pars nervosa formant des corbeilles autour des îlots sécrétoires. Ils s'étendent aussi parmi les cellules épithéliales de la pars intermédiaire. Une lésion tubérale peut encore entraver la circulation et produire par là une nécrose. Trois facteurs jouent donc un rôle important : les nerfs, l'épithélium et l'apport sanguin.

Cushing a constaté que les adénomes énormes qui oblitèrent complètement le lobe postérieur ne sont pas accompagnés de polyurie mais si pendant l'ablation de la tumeur, on lèse la paroi du 3^e ventricule adjacent au chiasma on voit apparaître, un syndrome de diabète insipide. Dans ce cas, le syndrome est dû à une lésion hypothalamique.

Maddoch a fait des expériences dans lesquelles il fit une occlusion de la tige pituitaire, bloquant ainsi la substance hyaline. Ce blocage a été suivi de polyurie. On sait que même après extirpation des nerfs rénaux, une excitation de la région infundibulo-tubérienne provoque la polyurie. Par conséquent il y a un facteur humoral dans le mécanisme de la polyurie.

Une question se pose : est-ce par destruction ou par irritation des noyaux que se déclanche le diabète insipide. Pour les uns, c'est l'hypersecrétion du pars tubéral et intermédiaire; pour les autres, c'est une lésion tubérienne; pour d'autres auteurs enfin, les deux phénomènes entrent ensemble en jeu.

Les autopsies ont montré des lésions différentes dans cette région du cerveau. Thompson, Keegan et Dunn ont trouvé la tige de l'infundibulum élargie, jaunâtre. Cet aspect jaunâtre s'étendant dans le tuber cinereum. A l'examen histologique il y avait quelques cellules géantes multinucléaires, mais surtout un processus fibreux qui avait envahi l'infundibulum. Dans le tissu cérébral de voisinage il y avait une infiltration, très marquée, péri-vasculaire de mononucléaires. Dans le tuber cinereum existait un foyer d'infiltration lymphocytaire et des plages étendues de cellules géantes. Une légère infiltration périvasculaire se trouvait dans la partie supérieure et latérale du chiasme. La pars postérieure de la pituitaire n'était pas tout à fait normale; elle avait été envahie par quelques polynucléaires et eosinophiles : de plus, il existait de petits foyers disséminés de mononucléaires basophiles qui ressemblaient aux follicules lymphatiques.

Dans d'autres cas on trouve des masses tumorales, au niveau de l'hypophyse. Dans une autopsie rapportée par Rowland il y avait une masse de tissu jaunâtre de la consistance du caoutchouc qui entourait la glande et semblait la soulever hors de la selle turcique. Cette masse s'étendait dans les orbites, les sinus nasaux et dans l'oreille moyenne. Dans un autre cas, toute la glande était complètement sclérosée.

L'autopsie faite par Hochstetter a montré un lobe postérieur très altéré par une sclérose diffuse avec de petits amas de cellules épithéliales aplaties; la pars intermedia et le pédicule montraient les mêmes lésions tandis qu'au niveau du lobe antérieur il y avait absence de cellules chromophiles et hypertrophie partielle du tissu conjonctif.

Dans son rapport Chiari note des altérations minimales du lobe antérieur mais la disparition presque complète du lobe postérieur, le tissu normal étant remplacé par du tissu fibreux, du tissu de granulation et quelques nodules lymphocytaires. Il

importe de noter dans ce rapport les constatations suivantes : « des traînées de tissu granuleux se transformant en cellules spumeuses, suivent le trajet de vaisseaux. Ce tissu s'étend comme le montrent les coupes en séries, jusque dans le tuber cinereum. Dans cette région, il accompagne aussi toujours les vaisseaux et arrive presque à la lumière de l'infundibulum, sans cependant atteindre l'épendyme de la cavité ventriculaire. »

Le 3^e des signes cardinaux, l'exophtalmie est aussi fréquent que la polyurie. C'est alors une exophtalmie unilatérale ou bilatérale, progressive mais qui a rétrogradé dans quelques cas après radiothérapie. Vampré a vu une véritable luxation des yeux chez un enfant : après une crise de larmes, les yeux se mirent à saillir des orbites. Pendant la nuit l'enfant poussait des cris stridents qui étaient suivis de projection des yeux hors des paupières. Au début la mère a pu ramener les yeux dans les orbites, mais à la longue il restait une exophtalmie permanente. Dans un des cas de Sosman, il y avait une exophtalmie bilatérale marquée surtout à gauche — le globe oculaire dépassait l'orbite. Les paupières ne pouvaient pas se fermer sur les globes et paraissaient tendues et amincies. Un ulcère de la cornée s'est produit qui a cicatrisé après suture, mais qui se reproduisait dès que l'on retirait les sutures. Puis on a comprimé le globe oculaire après avoir enlevé une quantité considérable de tissu dense, fibreux et jaunâtre. Mais une infection ultérieure a nécessité l'énucléation de l'œil. L'examen histologique du tissu enlevé a montré des masses de « foam cells » dont beaucoup étaient multinucléaires, de taille et forme différentes avec des vacuoles en nombre considérable, diagnostiqué : « lipoïde histiocytosis. »

Le plus souvent les examens de fond d'œil sont négatifs. Dans quelques rares cas on a trouvé des taches blanchâtres ou jaunâtres près de la macule. Pendant l'examen ophtalmologique d'un enfant atteint d'exophtalmie bilatérale, J.-D. Wheeler a vu une légère congestion des veines de la rétine et un léger œdème

des papilles. Un an plus tard il a libéré partiellement la paupière droite mais le globe droit était peu mobile. Les mouvements de l'œil gauche restaient normaux. Les pupilles étaient en légère mydriase et réagissaient mal à la lumière. En plus, un nystagmus latéral était apparu. Deux ans après il a libéré la paupière gauche, la vue ayant beaucoup baissé et une légère opacité de la cornée étant apparue.

Dans le vitreus on voyait des opacités membraneuses et poussiéreuses. Le fond d'œil montrait des veines dilatées et tortueuses, la papille pâle et un peu œdémateuse, des hémorragies ponctiformes, surtout au niveau de la macule; la mydriase persistait. A la palpation, on constatait une lésion du bord supérieur de la cavité orbitaire, des masses dures, mobiles, une sur le plancher de l'orbite près de l'os temporal, une autre près de la voûte orbitaire. Après incision on a enlevé une masse tumorale se trouvant sur le plancher de l'orbite. La cavité était remplie de tissu nodulaire et le nerf optique était complètement entouré de ce même tissu. Les nodules avaient la consistance du caoutchouc et étaient jaunâtres. La forme de la cavité orbitaire était normale, les parois dépressibles, ceci étant dû à l'altération du tissu osseux, mais le périoste ne faisait pas saillie dans l'orbite. Par conséquent dans ce cas-ci, l'exophtalmie était causée par les masses de tissu néoformé dans l'orbite.

Parker Heath a fait des rapports ophtalmologiques sur deux cas qui lui avaient été envoyés par Rowland :

1° Un enfant présentant de l'exophtalmie (strabisme convergeant, vision normale et fond d'œil normal) est mort de défaillance cardiaque et à l'autopsie on a trouvé à la base du crâne des lésions granulomateuses qui avaient détruit en grande partie les os, avec envahissement des deux orbites, et la région entourant l'hypophyse et la selle turcique. La perte de la subs-

tance osseuse dans la voûte orbitaire surtout à droite a permis à la pesanteur d'attirer le globe oculaire en avant.

2° Dans l'autre cas, Heath explique l'exophtalmie par un glissement en avant de la paroi osseuse formant le fond de l'orbite et par la présence des masses de tissu xanthomateux dans la cavité orbitaire. On a vu la régression de l'exophtalmie en même temps que se produisait la régénération du tissu osseux après radiothérapie. Quand la vision et le fond d'œil restent normaux, il n'y a que des troubles peu gênants par la pression intraorbitaire.

Un petit malade de Sosman présentait sur la paupière inférieure droite une enflure rouge, douloureuse qui a été prise pour un kyste de Meibomius infecté. Après incision et drainage, des masses dures et jaunâtres sortaient par l'ouverture et à l'examen histologique furent diagnostiquées « lipoïde histiocytosis. »

Les lésions buccales sont presque aussi constantes que les lacunes crâniennes, le diabète insipide et l'exophtalmie. Il y a même des cas où les lésions buccales ont les premières attiré l'attention. Le cas rapporté par Ciglioni était celui d'un garçon qui lui avait été envoyé par un dentiste demandant une radiographie de la branche mandibulaire droite — l'enfant ayant perdu plusieurs dents ; ce que rien n'expliquait. Après avoir vu sur le cliché, au niveau du maxillaire, des zones d'absence totale de tissu osseux, Ciglioni fit des radiographies de presque tout le squelette. Il découvrit les mêmes images lacunaires au niveau de la boîte crânienne, des ailes iliaques, de la région juxta-épiphyssaire du fémur et des diaphyses costales, Ciglioni note que ces lésions n'ont pas une distribution systématique, mais semblent avoir une certaine prédilection pour les os plats et pour la région métaphysaire des os longs.

Le cas rapporté par Kay avait débuté par une tuméfaction sur la tête et une gingivite suivie de la chute des dents. La fillette

soignée par Grosh et Stifel eut à 6 ans une dent infectée, ce qui fut suivi d'un écoulement de l'oreille gauche, puis une mastoïdite. Puis une éruption bulleuse est apparue sur les gencives et on fut obligé d'extraire quelques-unes des dents permanentes qui n'avaient pas encore percé. Ce n'est qu'un mois après sa sortie de l'hôpital que la polyurie et la polydipsie apparurent.

Le garçon suivi par Thompson, Keegan et Dunn eut la rougeole, et au moment de la convalescence remarqua une légère gingivite suivie d'ébranlement des dents. Chez lui, la polyurie et la polydipsie ont apparus six mois après d'une façon passagère. En même temps, on s'aperçut d'une dépression au niveau du crâne, à laquelle on n'accorda aucune importance. Mais une année plus tard, la polyurie et la polydipsie s'installèrent de façon permanente. La gingivite était très marquée, les dents paraissaient saines mais, se déchaussaient; les amygdales étaient volumineuses et on voyait sourdre du pus par pression. Le pharynx était couvert d'une sécrétion mucopurulente.

La fillette examinée par Friman, Dahl et Forsberg avait des lésions dentaires très marquées, toutes les molaires de 6 ans étaient gangréneuses et les autres étaient plus ou moins atteintes. Il y avait en plus des signes de pulpite.

Le plus souvent, les molaires sont les premières dents atteintes, mais dans un cas cité par Sosman la chute des dents avait commencée au niveau des incisives inférieures. Quand Sosman vit ce cas, il ne restait plus au petit malade que 5 dents à la mâchoire supérieure et l'une d'elles était déchaussée. Une autre malade de Sosman a présenté comme premier symptôme de la douleur et un gonflement au niveau des gencives. Les dents étaient cariées et s'ébranlaient. Six mois plus tard l'exophtalmie et le diabète insipide se sont manifestés.

Un des enfants observés par Rowland, âgé de 5 ans, avait perdu toutes ses dents sauf trois incisives inférieures lesquelles

étaient branlantes. Dans un article tout récent de Pincherle, un enfant nous est présenté, chez lequel existent des lésions gingivales et des anomalies dentaires, des dents surnuméraires, une apparition précoce de quelques dents permanentes avec, d'autre part, chute de quelques molaires de lait.

L'ébranlement des dents suivi de leur chute est dû aux petites masses de tissu lipéide naissant du périoste au niveau de la racine des dents ou au ramollissement du bord de l'os maxillaire. On a pu constater des cas assez rares où il y avait au niveau du pharynx des petits nodules xanthomateux et des amygdales contenant des amas lipéïdiques. Un seul cas, celui de Vampré a présenté une hémiotrophie linguale.

Des troubles de l'ouïe ont été constatés dans quelques cas. Dans un cas, l'enfant après avoir parlé normalement, à 3 ans 1/2 commence à parler moins distinctement. Un mois après le début, l'enfant ne parlait plus du tout et il est devenu sourd. A l'autopsie de cet enfant on découvre une atrophie de l'oreille sans lésion osseuse. Dans un autre cas, la radiographie a montré une densification osseuse du rocher. Tandis que dans le cas d'Alessi, Calicé a trouvé des lésions ostéospongieuses en foyers multiples du labyrinthe — le nez et les cavités accessoires étant intéressés aussi.

Très souvent les jeunes malades présentent des troubles de la croissance plus ou moins marqués, leur taille étant plus ou moins inférieure à la normale. Sosman a remarqué sur certains clichés qu'un garçon de 6 ans 1/2 avait des centres d'ossification ainsi qu'un développement des épiphyses correspondant à ceux d'un enfant de 5 ans 1/2. Le malade suivi par Alberti âgé de 21 ans, avait la taille d'un enfant de 9 ans et les clichés radiographiques des mains montraient l'absence de soudure des épiphyses.

Le nanisme, l'infantilisme souvent signalés, le syndrome adi-

poso-génital sont, en général, tous des syndromes du lobe antérieur de l'hypophyse. Toutefois le lobe antérieur ne présente dans la maladie que nous étudions que des rares lésions minimales. C'est encore peut-être la tige pituitaire qui est atteinte : car Cushing a pu reproduire expérimentalement le syndrome adipo-sogénital par ligature de la tige pituitaire.

La fracture spontanée est citée comme rarissime. La boiterie était le premier symptôme, chez un malade observé par Moreau et l'examen radiologique montrait ensuite des images lacunaires au niveau de l'os iliaque et de la diaphyse fémorale droite. Dans le cas rapporté par Pincherle, un sujet lui est amené par ses parents parce qu'ils ont remarqué que l'enfant, jusque-là normal, ne pouvait plus lever le bras gauche. A l'écran on a constaté des lésions au niveau de l'omoplate gauche. Un prélèvement de tissu a montré à l'examen histologique une « substance granuleuse, jaune, de consistance encéphaloïde qui paraît envahir l'articulation de l'épaule pour une bonne partie. »

Rarement, ces enfants présentent des signes subjectifs, tels que maux de tête, vertiges et incoordination des mouvements. Plusieurs ont montré un retard psychique assez marqué. L'état général est variable — quelquefois assez bon. Dans d'autres cas, ils sont chétifs, pâles, déshydratés avec une peau sèche. On a noté encore dans quelques cas un changement de caractère; les enfants deviennent irritables, insupportables.

A l'autopsie, les lésions viscérales sont inconstantes et le plus souvent minimales. En ordre de fréquence on trouve des lésions au niveau du foie, des poumons, de la rate et des ganglions. Moins fréquentes sont les lésions du pancréas, des reins, des amygdales et du thymus.

Dans le foie on trouve des grandes cellules spumeuses au centre des lobules et une transformation lipoidique des cellules de Kuppfer.

Il existe dans quelques cas une sclérose dense du tissu pulmonaire : processus fibreux intense avec emphysème; dans d'autres cas, le tissu pulmonaire à la consistance d'une éponge en caoutchouc et les vésicules emphysémateuses sont de volume variable, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois. Le calibre des bronches a été trouvé diminué par des masses xanthomateuses. Dans d'autres rapports la plèvre était épaissie, clairsemée de taches stellaires et de plaques jaunâtres.

L'examen microscopique de la rate décèle dans les corpuscules de Malpighi et dans la pulpe des cellules spumeuses et ces mêmes cellules se sont retrouvées dans quelque cas dans la muqueuse gastrique. Rarissime est la présence de cellules spumeuses dans le muscle cardiaque et les glandes endocrines.

Des lésions viscérales sont d'importance beaucoup moindre que les lésions osseuses qui naissent au niveau de la dure-mère ou sous le périoste ou dans la moelle osseuse. On y trouve des lésions histologiques différentes. Il y a décalcification puis disparition du tissu osseux normal remplacé par du tissu xanthomateux qui à son tour se transforme en tissu fibreux — soit en tissu fibreux jeune contenant des amas lymphocytaires et des vaisseaux néoformés, soit en un tissu fibreux tel que celui qui se produit dans les vieilles lésions inflammatoires. Griffith a constaté dans son cas une ressemblance entre des lésions et celles de l'athérome aortique — tissu nécrotique contenant des cristaux de Cholestérol. Rowland a constaté l'hyperplasie de la moelle. Chiari a trouvé des zones d'hypercalcification et il note que les cellules spumeuses sont en plus grand nombre à la périphérie des lacunes osseuses qu'au centre.

Le rapport du professeur Zenoni, après un examen histologique d'une biopsie faite au niveau d'une lacune crânienne a montré que au niveau de la surface périostée, il existait une formation inflammatoire circonscrite et que dans les couches super-

ficielles de l'os se trouvait une production ostéoïde. En outre, il a remarqué que « à la limite sous-périostée, entre le tissu périostal altéré et les travées lamellaires osseuses se trouvent des zones lamelliformes de substance fondamentale osseuse, de formation jeune, non encore ossifiées, avec couche d'ostéoblastes. Cette production périostale ostéoïde est caractérisée par une disposition ostéoïde dans les trabecules anciens : l'ostéoïde néoformé est originaire des éléments ostéoblastiques germinaux de la couche profonde du périoste. »

Hertzenberg a trouvé « la corticale compacte est mince, les canalicules de Havers, souvent élargis, renfermant des grandes cellules spumeuses. Les trabecules et lamelles de l'os spongieux ne sont pas altérées, sauf à de rares endroits où se marque un peu d'atrophie, ou mieux d'amorcellement. Par ci, par là, on rencontre des ostéoclasts. Dans les mailles larges et étroites du tissu médullaire on ne trouve aucune trace de tissu lymphoïde ou myéloïde. Tous les espaces spongieux sans exception sont remplis par des amas, des cordons ou des trainées de cellules spongieuses très claires, de grandeur variable, de forme rond ou ovale, pour la plupart avec un noyau excentrique ; on trouve dans ces cellules des amas de goutellettes colorées en rouge par le rouge écarlate, en noir par le réactif de Smith Dietrich. Entre les cordons et amas cellulaires serpentent de nombreux vaisseaux à paroi mince et des capillaires gorgés de sang. »

Lesné, Lièvre et Boquien ont constaté à la ponction d'une lacune crânienne une particule brillante, pailletée dans laquelle le microscope polarisant a montré les croix de polarisation des éthers sels du cholestérol ; après coloration au Soudan III, ont apparu de grandes cellules ovales à petit noyau sphérique et périphérique à cytoplasme chargée de goutellettes électivement colorées en jaune orangé.

Même dans les os paraissant sains, l'examen microscopique

peut déceler quelquefois dans un tissu par ailleurs normal, la présence de cellules spumeuses au milieu des canaux osseux.

Des examens de laboratoire ont été fait sur le liquide céphalo-rachidien, les urines et le sang. Les examens du liquide C. R. pour l'albumine et le sucre donnent des chiffres normaux. Le Benjoin colloïdal et l'or colloïdal sont négatifs. Le Bordet-Wassermann et le Hecht restent négatifs aussi.

Les numérations de globules et les formules sanguines sont le plus souvent normales. Toutefois les sujets présentent quelquefois une anémie secondaire banale ou une anémie grave avec numération d'environ un million de globules rouge au mmc. Le nombre de globules blanc est souvent normal, mais dans certains cas on a trouvé une hyperleucocytose légère, parfois même marquée.

Les examens chimiques donnent des chiffres normaux pour la glycémie. Le taux de calcium est le plus souvent normal mais dans un cas rapporté par Pende il y avait une forte augmentation du taux de la calcémie sanguine (mgm. 18,9 %). Les recherches de Condorelli l'ont conduit à croire qu'il existe un centre régulateur du métabolisme du calcium dans le diencéphale, probablement dans le thalamus. Mais ce qui est frappant, c'est la forte augmentation du taux du cholestérol. Cette hypercholestérinémie est pour Rowland le *primum movens* de la maladie.

Mais contre cette hypothèse se dresse le fait que dans plusieurs cas la cholestérinémie reste normale.

En 1920 Chauffard, Laroche et Grigaut ont publié des travaux importants sur le cholestérol. Ils ont constaté l'hypercholestérolémie dans les états suivants : inanition à son début, convalescence des infections graves, mal de Bright, diabète, ictère (sauf l'ictère hémolytique) hépatites et xanthélasma. En plus ils ont constaté que le cholestérol libre qui se trouve dans le

protoplasme cellulaire est relativement stable tandis que les éthers de cholestérol sont labiles et varient dans les différents états pathologiques. Dans les cas d'hypercholestérolémie, il peut y avoir localisation du cholestérol dans les tissus, mais cela pas toujours, ainsi dans le mal de Bright, dans la grossesse. Mais il y a localisation dans la lithiase biliaire, dans l'athérome, dans la rétinite (la rétinite des brightiques due aux taches étoilées où se trouvent des macrophages remplis de lipoides).

Chauffard croit que les glandes endocrines et le foie jouent un rôle important dans le métabolisme du cholestérol. Les expériences de J. Gardner, Fox, Tannhauser ont montré que chez l'individu normal il y a une balance négative de cholestérol — c'est-à-dire que l'excrétion du cholestérol est supérieure à l'apport. Par conséquent en plus des aliments, il y a une synthèse qui se fait dans l'organisme. Pour Beumer le cholestérol est un produit de déchet, dérivé de sources exogènes et endogènes.

Dans un travail récent Epstein constate que quand le foie est lésé il y a augmentation de cholestérol libre et diminution des éthers de cholestérol. Le foie qui fonctionne normalement utilise le cholestérol libre (une partie passe dans les voies biliaires, une autre dans les voies lymphatiques et une troisième partie passe dans les branches des veines hépatiques).

On discute aujourd'hui le rôle du poumon dans le métabolisme du cholestérol. Les physiologistes ne sont pas d'accord — pour les uns le poumon joue un rôle actif, pour d'autres un rôle passif. Or, étant donné que, au niveau des poumons le cholestérol du plasma veineux a diminué et qu'en même temps le cholestérol du plasma artériel a augmenté (mais le cholestérol des globules rouges du sang veineux est augmenté) le professeur Soula en conclut que le cholestérol ne se détruit pas au niveau des poumons, mais se déplace de la partie liquide vers la partie solide du sang.

Bugnard explique l'augmentation du cholestérol dans les globules au niveau des poumons et sa diminution dans le plasma par la teneur du sang en oxygène et en acide carbonique. Il a constaté que lorsque la quantité d'acide carbonique augmente le ph sanguin diminue et le cholestérol augmente et vice versa. Le cholestérol du plasma augmente proportionnellement à l'acidité du plasma sanguin.

Leites a fait des expériences sur des chiens normaux et sur des chiens chez qui il a bloqué le système Réticulo-endothélial tout en leur injectant des émulsions d'huile d'olive et d'acide oléique, des solutions de cholestérol et de lecithine. Les résultats lui ont permis de supposer qu'il y a synthèse possible de cholestérol, de graisse neutre et d'acide oléique dans les poumons. Ces recherches justifient la supposition qu'il se produise une lipoïdopexie dans le poumon avec lipodierèse parallèle et liposynthèse d'une part, et, d'autre part, lipoïdosynthèse seulement.

Les expériences faites par Chauffard, La Roche et Grigaut, celles faites par Knudsen et Randle pour déterminer le rôle des surrénales dans la synthèse du cholestérol ont donné des résultats confus, même contradictoires. Pour les uns, il y a synthèse dans le cortex surrénal, pour d'autres le cortex est simplement un lieu d'emmagasinement.

Le rôle de la rate dans le métabolisme du cholestérol a été étudié par Abelous, Argaux et Soula. Leurs expériences montrent que l'on peut empêcher la cholestérololyse de se produire chez des animaux dératés si l'on injecte du sérum de la veine splénique.

Charles Robin a constaté que la veine splénique contient plus de cholestérol que les autres branches de la veine porte. Autre fait important : il a trouvé que des tissus abandonnés aseptiquement s'enrichissent en cholestérol. D'où on tire la conclusion que le cholestérol est le produit d'un phénomène chimique

intra-cellulaire. En effet, après tétanisation d'un muscle ou excitation d'un nerf moteur la quantité du cholestérol dans le tissu musculaire augmente. L'augmentation du cholestérol après injection d'extrait splénique semble prouver que la rate fournit une substance cholestérogène et qu'il y a cholestérogénèse dans les tissus musculaires. Certains auteurs pensent qu'il existe un rapport assez étroit entre la destruction des globules rouges et la cholestérolémie. Les travaux ingénieux de Bloor, Okey et Corner ont abouti à des constatations intéressantes : la quantité et la nature des lipides dépend surtout de l'activité cellulaire. Les phospholipides sont le facteur positif dans l'action physiologique de la cellule et le cholestérol en est le facteur négatif ou inhibiteur. Le contenu phospholipidique de la cellule mesure son activité potentielle et le rapport $\frac{\text{phospholipide}}{\text{cholestérol}}$ mesure l'activité actuelle de la cellule.

Les mêmes recherches ont établi que la quantité de cholestérol est plus grande dans le foie que dans le rein et plus grande dans le muscle cardiaque que dans le muscle de la cuisse ; dans les tissus inactifs ou en voie de regression ce sont les éthers de cholestérol qui se trouvaient en très forte quantité.

En somme la génèse du cholestérol et ses éthers dépend de maints facteurs. Etant donné que dans le syndrome de Hand-Schüller-Christian, les lésions du parenchyme hépatique et splénique sont très souvent minimales, il est probable que l'hypercholestérolémie est due à un trouble du métabolisme du cholestérol au niveau des cellules du système Réticulo-Endothélial auquel aujourd'hui certains physiologistes attribuent un rôle actif dans le métabolisme des graisses.

CHAPITRE III

Physiologie Pathologique

a) **Xanthomatose**

En 1928 Rowland a publié un article dans lequel il faisait rentrer la maladie de Hand-Christian-Schüller dans le cadre de la xanthomatose. La même année Weidman et Freeman ont publié un rapport sur l'autopsie d'un malade sous le titre de « Xanthoma Tuberosum » mais ce cas doit certainement rentrer dans le cadre de la maladie en question. Il s'agissait d'un garçon de 9 ans, ictérique avec un foie hypertrophié et présentant un syndrome de diabète insipide.

Les premiers signes inquiétants commencèrent après un traumatisme à la tête. Sans preuves certaines de syphilis on lui fit quelques injections de mercure qui furent suivies immédiatement par l'apparition de l'ictère. Plus tard il présenta une éruption cutanée de nodules localisés au-dessus de la lèvre supérieure, à la nuque, dans le creux axillaire, aux coudes, aux genoux, sur les paumes et le long des plis des mains. Ces nodules ressemblaient à ceux de la xanthoma Diabeticorum-jaunâtre, centrés d'un poil, les lésions étant péri-folliculaires. Toutefois l'examen du sang montra une glycémie de 60 mgm., mais une cholestérinémie de 397 mgm. Un traitement par l'extrait hypophysaire réduisit fortement la polyurie et la polydipsie mais les lésions cutanées ne régressaient pas.

Entre temps une tumeur s'est développée dans la région frontale, puis des nodules dans la région pariétale où l'on pou-

vait déprimer le tissu osseux. La radio a montré des images lacunaires au niveau de l'os pariétal et de l'os frontal.

L'autopsie montra des poumons qui ressemblaient à une éponge de bain en caoutchouc. Cet aspect était dû à un double processus de sclérose et d'emphysème. Sur les plèvres on trouva des taches stellaires, jaunâtres, quelques-unes de 2 cm de diamètre. Il n'y avait pas de vraie tumeur dans les poumons, mais des taches diffuses de nature xanthomateuse. En enlevant le cuir chevelu on découvrait la voûte crânienne présentant deux dépressions fibreuses de 2,5 cm + 2 cm dans la région frontale et pariétale et une vingtaine de petites taches jaune claire disséminées un peu partout.

Au niveau de la lésion pariétale il y avait une masse jaune clair adhérent à la dure-mère. Sur l'un des côtés de la périphérie de la dépression il existait un trou de 8 mm. de diamètre, assez profond pour que l'on découvrit le cerveau. Dans la dure-mère et dans le tissu osseux on trouva des strates de tissu fibreux, du tissu d'inflammation chronique, soit vivant, soit nécrotique, et par-ci, par-là se trouvaient des lésions xanthomateuses étendues contenant des cristaux de cholestérol et quelques cellules géantes.

Dans le tissu cérébral de l'enfant il n'y avait pas de foyer jaune, sauf au niveau des glandes pinéale et pituitaire. La pituitaire était petite, foncée, friable, le lobe postérieur et la tige étaient élargis, durs, jaune clair. Une tumeur ovoïde, jaunâtre de 10 mm×7 mm entre le chiasma optique et les tubercules mammaires faisait corps avec la tige pituitaire. Ces petites masses de tissu jaunâtre paraissaient avoir leur origine dans le tissu situé autour de la carotide près du ganglion de Gosser et du sinus caverneux. Weidman et Freeman font remarquer que le processus de la xanthome dans la glande pineale et le tuber cinereum était beaucoup plus avancé à la périphérie — c'est-à-

dire vers les méninges et ils ont pu décélérer la marche des lésions, qui avaient leur origine dans la pie-mère, le long des vaisseaux. Ils en concluent que le processus est centripète. Les lésions des cellules nerveuses corticales étaient minimales et peu étendues. Une recherche minutieuse leur montra dans le tuber cinereum des taches de cellules dégénérées, parmi lesquelles étaient des cellules xanthomateuses qu'ils identifièrent comme des cellules d'origine névroglique à cause de leurs dendrites restées attachées à la cellule sur les préparations microscopiques.

En 1925 parut un article de Turner, Davidson et White dans l'*Edimburg Medical Journal* « Xanthomatosis — quelques aspects de sa pathologie et de la composition chimique du sang qui la caractérise ». Nous y trouvons tout d'abord une définition de la « xantomatose » = « un état pathologique dont le symptôme essentiel est constitué par des nodules et des plaques sur la peau qui accompagne un déséquilibre du métabolisme des graisses. Le rapport étudie 4 cas :

- 1° Xanthoma multiplex ;
- 2° Xanthoma diabeticorum ;
- 3° Xanthoma tuberosum ;
- 4° Xanthoma avec diabète insipide.

Ce dernier cas paraît entrer dans le cadre du syndrome H. C. S.

Il s'agissait d'une jeune fille de 22 ans qui est entrée à la Royal Edimburg Infirmary se plaignant de polyurie, dyspnée et palpitations.

Sur la nuque, autour des yeux, sur les bras, sur l'abdomen et sur les cuisses existaient des papules rondes, discrètes de 1-4 mm. de diamètre. La muqueuse de la bouche et du pharynx était parsemée de nodules xanthomateux. Malgré une trachéotomie elle est morte pendant une crise de dyspnée. L'autopsie a montré que la dyspnée était due au rétrécissement du calibre de

la trachée et des bronches par les nodules xanthomateux. La glande pituitaire était légèrement hypertrophiée. Dans les lobes antérieur et postérieur étaient disséminés des taches jaune pâle. L'examen microscopique a décélé au niveau de ces taches une quantité considérable de graisse. Chez cette malade plusieurs examens de laboratoire avaient été faits après ingestion de crème et de sucre. Avant l'ingestion de la crème le taux des lipides dans le sang était de 668 mgm et le cholestérol de 267 mgm par litre. Six heures et demie après les lipides avaient augmenté jusqu'au taux de 727 mgm et le cholestérol était tombé à 181 mgm. Trois mois plus tard on avait fait une « glucose tolérance test ». Avant l'ingestion de 50 gm de sucre, les lipides totaux étaient à 995 mgm, le cholestérol à 229 mgm et le sucre à 148 mgm. Deux heures et demie après l'ingestion, les lipides étaient à 882 mgm, le cholestérol à 189 mgm et l'on avait noté quant au glucose que la malade présentait une courbe du type diabétique (la glycémie étant montée à 322).

Les auteurs font remarquer qu'il y avait une déviation marquée de temps en temps dans le rapport : $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$.

A un moment donné il y avait une forte diminution du cholestérol comme s'il avait été utilisé trop rapidement ou comme s'il se produisait brusquement une certaine déficience de cette substance. Normalement il y a d'abord augmentation des acides gras, accompagné d'une augmentation de lecithine et c'est ensuite seulement qu'une augmentation de cholestérol est possible. Chez cette malade, il y avait une anomalie indiscutable : la diminution marquée du cholestérol. Les auteurs considèrent le trouble du métabolisme des graisses comme le facteur initial de ce cas.

Les examens histologiques faits à propos de ce cas ont montré la présence de cellules spumeuses (foam cells) dans l'hypophyse, dans les nodules cutanés, dans les poumons et dans la

muqueuse gastrique. Ils ont permis de constater que les lésions cutanées avaient leur origine dans les glandes sébacées ou normalement on trouve du cholestérol et des acides gras.

Au contraire dans la tunique interne des vaisseaux où le cholestérol se trouve normalement, on n'a pas pu trouver de lésion xanthomateuse. Malgré le fait que la malade n'était pas diabétique, le « glucose tolérance test » avait donné une courbe de type diabétique et la question fut alors de savoir débattre si le trouble du métabolisme des graisses n'avait pas été suivi d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

Rayer le premier en 1835 a étudié les plaques xanthomateuses au niveau des paupières. Depuis, de nombreux travaux ont été fait sur la question. Charles Garret a publié une étude d'ensemble sur 196 cas de tumeurs du type xanthomateux. Il fait remarquer que c'est Reid qui en 1914 dans un rapport sur un cas de xanthomatose a décrit spécifiquement les « foams cells » grandes cellules, rondes ou polygonales, mesurant jusqu'à 30 μ . de diamètre, vacuolées, donnant aux nicols croisés la double réfringence des éthers de cholestérol et à la lumière polarisée des croix. Il décrit en outre, les cellules géantes et les cellules fusiformes. Reid croit que ces cellules spumeuses ne sont pas pathognomoniques de l'xanthomatose mais qu'elles se voient lorsqu'il y a destruction du sang avec libération du cholestérol, le cholestérol ainsi libéré étant absorbé par les cellules.

Pour lui et pour Garret le pigment que l'on retrouve dans la xanthomatose n'est que celui libéré par la désintégration du sang.

En 1919 Broders dans un rapport de 17 cas de « tumeurs xanthomateuses extra-périostiques des extrémités » a trouvé dans tous les cas des cellules géantes et dans les 64 % des cas des cellules spumeuses et du tissu fibreux.

Kawamura étudiant des cellules spumeuses a montré que la substance contenue dans ces cellules était des éthers de cholestérol.

térol et que l'on en trouve normalement dans les glandes surrénales et en quantité moindre dans les ovaires, les testicules, le thymus, la vésicule biliaire, l'hypophyse et l'utérus gravis. Il a constaté en plus que dans les états pathologiques — inflammation chronique par exemple — ces éthers peuvent être trouvées disséminées dans l'organisme : dans les cellules des glandes endocrines, dans les cellules endothéliales, dans les cellules névrogliales, dans les cellules migratrices unicellulaires et dans le plasma. Ces cellules remplies de graisses ressemblent aux cellules épithéliales, rondes ou fusiformes et n'ont aucune tendance à dégénérer. Dans les préparations alcooliques, les globules de graisses sont dissoutes et le cytoplasme a l'aspect d'écume. Pick a montré que cet aspect écumeux se voit chaque fois qu'une cellule est remplie d'éthers de cholestérol et il s'est demandé si la présence de ces éthers est due à un processus d'infiltration, à un déséquilibre physique de la cellule ou à un processus intracellulaire.

Smith a divisé les cellules spumeuses en deux catégories :

a) Celles qui se voient dans un processus d'infiltration qui est transitoire et tendent à disparaître (diabète, ictère, infection, tumeurs en voie de dégénérescence) ;

b) Celles qui résultent d'un processus hyperplasique, les cellules nouvellement formées étant capables de devenir infiltrées à leur tour — cette hyperplasie étant elle-même un indice d'un trouble du métabolisme des graisses. Ces cellules paraissent être exclusivement d'origine endothéliales.

Broders, dans son étude en 1919, dit que pour lui les traumatismes et l'infection jouent un rôle important dans l'origine des tumeurs xanthomateuses. Il est à remarquer que dans beaucoup d'observations de la maladie de H. S. C. un traumatisme ou une maladie infectieuse a précédé l'apparition de la maladie. L'enfant soigné par Schuller a présenté une nocturie après une

chute sur l'abdomen, suivie d'exophtalmie, ostéoporose crânienne avec syndrome adiposo-génital. Un des enfants observé par Sosman fait une chute sur le front, quelque temps après apparaît une tumeur de l'os frontal et un mois après l'apparition de la tumeur, une exophtalmie s'est installée du même côté. La fillette de Friman, Dalh, Forsberg a été frappée sur la région temporale gauche avec un morceau de glace à l'âge de 5 ans. A l'âge de 8 ans, elle commençait à souffrir dans la même région de douleurs qui augmentaient en intensité et se généralisaient dans toute la tête. Deux ans plus tard la polyurie et la polydipsie apparurent et trois ans après l'apparition du diabète insipide, elle présentait une exophtalmie gauche. Bianchi a rapporté le cas d'un enfant qui à 2 ans fait une chute, la tête frappant le sol. Peu de temps après, cet accident était suivi d'exophtalmie bilatérale, progressive et des lacunes crâniennes apparurent dans la région temporo-pariétale. Dans la deuxième observation de Pende il s'agissait d'un garçon de 15 ans qui à l'âge de 2 ans tomba dans un escalier se frappant la tête dans la chute. L'accident n'a eu aucune conséquence immédiate mais quelques mois plus tard l'enfant présentait des signes de diabète insipide. La première dentition de cet enfant était normale mais la seconde montrait une tendance à la carie et une atrophie du bord supérieur du maxillaire inférieur avec déchaussement des dents.

On est frappé en lisant les observations par la fréquence de certaines maladies infectieuses dans les antécédents immédiats de ces petits malades : coqueluche, rougeole, scarlatine (une observation présente un cas où la maladie s'est déroulée en pleine période de convalescence de la scarlatine). Ces faits semblent corroborer l'hypothèse de Broders que le traumatisme et l'infection jouent un rôle important dans la genèse de la xanthomatose.

D. I. Smith affirme que les tumeurs xanthomateuses sont toujours bénignes, malgré le fait qu'elles peuvent simuler les

tumeurs mélaniques. Dans la xanthomatose, la coloration du tissu est due aux substances lipoïdiques dans les cellules spumeuses et au pigment sanguin. Toutefois pour Van den Bergh, la teinte jaune est due à la présence de pigments lipochromés d'origine alimentaire. Les granules de pigment trouvés dans certaines cellules dans la xanthomatose sont d'origine sanguine et donnent les réactions positives du fer. Hertenberger, à l'examen histologique du tissu de son malade a trouvé de l'hémosidérine dans certaines cellules spumeuses. Ces granulations de pigment sont des corps étrangers dans le cytoplasme. Smith a constaté pendant ses travaux que lorsque les cellules contiennent ces granules, le cytoplasme réagit de telle façon que ceux-ci formant des amas irréguliers sont entourés par une vacuole. Il a trouvé que toutes les cellules, globules blancs, cellules épithéliales, cellules endothéliales, cellules de l'intestin, du foie, du rein et de la rate réagissent de la même façon (les globules rouges et les cellules des muscles et les cellules nerveuses font exception). Quelques amas de pigments se sont placés autour d'une sphère qui est probablement un centrosome géant qui occupe le centre de la cellule et qui pousse le nucléus de côté. Ces cellules à centrosome ont été trouvées souvent associées avec les cellules spumeuses. Et sur 9 cas de xanthomatose où se trouvait des cellules spumeuses, on en trouvait 7 avec cellules à centrosome géant. De ces faits, Smith conclut que pour faire le diagnostic de xanthomatose la cellule à centrosome géant est plus caractéristique que la cellule spumeuse.

Les taches, les nodules, les masses tumorales que l'on trouve dans les os et les viscères des malades atteints de xanthomatose crânio-hypophysaire sont composés d'une prolifération de cellules réticulo-endothéliales (cellules spumeuses et cellules géantes multinucléaires). Dans les lésions les plus anciennes on trouve le tissu xanthomateux remplacé par un tissu fibreux où se dis-

tinguent de nombreuses cellules fusiformes, des dépôts de cristaux de cholestérol et des dépôts de calcium.

Dans une étude récente, Lesné, Lièvre et Boquien ne sont pas tout à fait d'accord avec Smith qui affirme la bénignité du tissu xanthomateux. Les auteurs français font remarquer que les examens histologiques ne leur ont pas paru prouver définitivement la nature non néoplasique de la xanthomatose crânio-hypophysaire.

CHAPITRE IV

Physiologie pathologique

b) Le système réticulo-eudothélial

En 1928, Rowland a publié un article « Xanthomatose et le système réticulo-endothélial » dans lequel il fait rentrer le syndrome de Hand-Christian-Schüller comme une Réticulo-Endothéliose. Pinkus et Pick ont montré que les cellules spumeuses de la xanthomatose sont toujours d'origine R. E. C'est la physiologie pathologique du S. R. E. qui va éclaircir la pathogénie de la xanthomatose crânio-hypophysaire.

Ce sont les travaux de Ribbert qui ont appelé l'attention sur la rétention par certaines cellules du foie, de la rate et des ganglions d'un colorant, le carmine lithiné. Renaut de Lyon, en 1904, a fait des recherches qui ont abouti à la découverte des cellules « rhagiocrines » mobiles dans le tissu conjonctif ayant un pouvoir sécrétoire et phagocytaire. Les cellules clamatocytiformes décrites par Renaut, en 1907, dans le périthélium et dans la gaine vasculaire des vaisseaux paraissent bien être identiques aux « Pyrrolzellen » (Noel, Dechanne, Croizat et Guichard).

En 1912, Goldman essaie d'établir un système de classification des « pyrrolzellen ». Mais c'est la classification des cellules du S. R. E. faite par Aschoff qui reste classique : 1° les *cellules réticulaires* de la rate, des ganglions, du tissu lymphoïde et de la moelle osseuse; 2° les *cellules endothéliales* des capillaires du foie, de la rate, des ganglions, des surrénales et de l'hypophyse;

3° les *histiocytes*. Les histiocytes sont des cellules libérées du réticulum ou des capillaires embryonnaires isolées, qui sont capable d'ébaucher à nouveau un réticulum ou de fusionner, formant ainsi des cellules géantes. Les histiocytes migrateurs peuvent se transformer en cellules fixes, en cellules réticulaires ou en cellules endothéliales (pouvoir de réversibilité tissulaire).

Mallory, Moellendorf et Bruni considèrent que en plus de ces trois catégories d'Aschoff, les fibrocytes devenues libres après rupture du réseau fibrocytaire, transformés en histiocytes et les cellules de l'endothélium des vaisseaux sanguins en général, font partie du même système. En outre les cellules à poussière dans les alvéoles pulmonaires sont pour Policard d'origine mésenchymateuse assimilable aux cellules R. E. et Roger, Binet et Verne ont constaté que ces cellules jouent un rôle dans le métabolisme des lipoïdes.

Quant au tissu nerveux, pour les uns le mésoglie fait partie du « troisième élément » de Ramon et Cajal qui se trouve sur la face externe des vaisseaux cérébraux et médullaires; il est d'origine mésodermique mais n'appartient pas au système R. E. D'autres auteurs admettent qu'il existe des éléments R. E. dans l'encéphale mais ce sont des histiocytes (cellules granuleuses des gaines vasculaires du cerveau, des méninges et des plexus choroïdes), et ils excluent le mésoglie comme un élément mésodermique.

En tous cas, Noël, Déchaune, Croisat et Guichard à propos du système R. E. concluent que « il s'agit en réalité non d'espèces cellulaires différentes, capables ou non d'assimiler mais d'une propriété fonctionnelle commune à toutes les cellules mésenchymateuses, propriété d'autant plus développée que les cellules sont plus jeunes. »

Toutes les cellules du système R. E. présentent la propriété

très spéciale de prendre la coloration vitale, car, en général, le protoplasme vivant est incapable de prendre des colorants.

Ces colorants sont des solutions colloïdales électronégatives tel que carmin lithiné, l'encre de chine, le bleu pyrrhol. Mollendorf observe que cette coloration n'est pas diffuse mais qu'il se produit une floculation colloïdale. A côté de ces colorants acides il existe des substances organiques colloïdales électronégatives qui ont des propriétés analogues : l'hémoglobine, l'hémosiderine, la bilirubine, le cholestérol et ses éthers, les acides gras amorphes et cristallisés. Plus les micelles de la substance colloïdale sont fines, plus la dissémination du colorant dans le système R. E. est étendue : ainsi l'encre de Chine se retrouve dans la rate, les ganglions et la moelle osseuse le carmin lithiné colore de plus les cellules de Kuppfer, les capillaires sinusoïdes et les cellules périvasculaires.

Rouslacroix remarque que « dans tous les cas, la colloïdopexie s'exerce au dépens des humeurs intra-cellulaires ; elle entraîne la stabilisation physico-chimique du milieu humoral. D'un point de vue plus général les phénomènes observés par la coloration vitale se produisent d'une façon identique lorsque le système R. E. est mis en contact de colloïdes n'appartenant pas à la composition normale de la lymphe interstitielle, ou existant en excès notable dans celle-ci : comme le saccharate de fer, l'argent colloïdal, les toxalbumines végétales ou microbiennes, les sérums antitoxiques, l'hémoglobine, les pigments biliaires, le cholestérol.

En somme, le système R. E. est composé de cellules morphologiquement diverses, mais toutes d'origine mésenchymateuse, à fonction convergente. Rouslacroix remarque que « la localisation est à la fois très étendue et très restreinte, puisque à travers la diversité des organes au sein de la trame conjonctive, qui unit entre eux les divers tissus, elle occupe une zone bien déter-

minée, toujours la même, un emplacement réparable qui est le carrefour des trois circulations : artérielle, veineuse et lymphatique. »

Le système R. E. joue plusieurs rôles dans la physiologie normale, non seulement il fixe les colorants vitaux, mais il donne naissance à l'hémo-histéoblaste qui à son tour donne naissance aux érythrocytes, aux granulocytes, aux lymphocytes, aux monocytes et aux mégacaryocytes; il produit l'érythrolyse et la phagocytose. Il joue un rôle dans le métabolisme du fer, des graisses, des lipides, des protides, des carbohydrates et le réseau de Borrel montre que au niveau du derme il joue un rôle dans la pigmentogénèse. Peautrier et Lévy ont pu suivre dans les coupes l'infiltration de cholestérine, chez une fillette hypercholestérinémique, depuis l'endothélium des vaisseaux et les histiocytes du derme jusqu'aux cellules de Langhans et aux couches de Malphigi.

C'est surtout son rôle dans le métabolisme des lipides que nous intéresse. Dans les états pathologiques avec hyperlipémie et hypercholestérinémie on trouve au niveau de la rate, du foie et des ganglions, des cellules réticulaires gonflées, remplies de vacuoles contenant des lipoïdes et des graisses, tout en gardant leur connexion normale avec la réticuline. Au niveau des vaisseaux les cellules se gonflent et il se produit une desquamation cellulaire obstruant ainsi la lumière des lymphatiques. Pour Lévy, c'est le résultat de la « coloration vitale » dans certaines parties du système R. E. par les éthers de cholestérol. Mais la question a été posée de savoir si l'hypercholestérinémie est le *primum movens* suivi d'infiltration et d'hyperplasie du système R. E. ou si d'abord le métabolisme des graisses et des lipides dans le système R. E. est troublé, résultant dans une augmentation du cholestérol sanguin.

En fait, dans un travail de Malaguéta sur « La Xanthoma-

tose, maladie de la nutrition », l'auteur discute des cas où l'hypercholestérinémie existe sans xanthomatose et vice-versa. Pour Rowland, le tissu granulomateux qui se forme dans la maladie de H. S. C. est dû au « blocage » des cellules du système R. E. par les lipoïdes dans le sang — le dit « blocage » étant suivi d'hyperplasie cellulaire. Pour Noël c'est moins un fait de « blocage » qu'une suractivité prolifératrice de compensation.

Leites et Riabow, en Russie, qui ont fait des nombreux travaux sur la physiologie du système R. E. constatent que le pouvoir de fixation des cellules R. E. « bloquées » non seulement ne diminue pas mais encore se renforce — ce qui signifierait une sorte d'activation du S. R. E. Lemmet et Lowenstedt montrent que si l'on cultivait des cellules prises dans la rate d'un lapin « bloqué » in vivo par de l'encre de Chine, les cellules ayant emmagasiné de l'encre présentent une multiplication plus intense que les cellules normales. Ces travaux montrent que le « blocage » absolu du système R. E. est impossible, mais qu'il y a possibilité de blocage partiel.

Leites et Riabow ont étudié la question du « blocage » du système R. E. (au sens restreint de Aschoff) dans le foie, la rate et la moelle osseuse, en se servant de saccharate de fer qui se fixe électivement sur ces éléments et qui n'est pas toxique. Leurs expériences ont porté sur des chiens normaux, sur des chiens bloqués et sur des chiens splénectomisés. Ils ont injecté d'abord des solutions de fer par voie intraveineuse. L'injection a été suivie d'une forte augmentation du taux de fer sanguin, une minute après (29 % au maximum) mais 5 minutes après le taux était revenu à la normale et les examens histologiques ont montré que le fer avait été fixé dans le système R. E. de la rate, du foie et de la moelle osseuse. Les auteurs font remarquer que la quantité de solution colloïdale introduite n'a pas influencé le degré d'augmentation de fer dans le sang ce qui montre

quelle énorme capacité fonctionnelle possèdent des cellules R. E. de fixer les colloïdes.

Sur les chiens préalablement « bloqués » avec du collargol, l'injection de fer colloïdal est suivie d'augmentation du taux de fer sanguin en 20 minutes au lieu de 7 à 5 minutes. C'est un phénomène de « déblocage » que Leites et Riabow considèrent comme une preuve d'un blocage partiel par le collargol. Par un blocage prolongé au moyen de saccharate de fer le taux du fer sanguin n'augmente plus mais au contraire diminue. Ce qui prouve que le « blocage » poussé plus à fond provoque une activation du système R. E. et par conséquent une augmentation de sa capacité d'accumuler le colloïde. Ce fait est dû aux processus prolifération et de régénération cellulaire qui se produit quand le « blocage » est prolongé.

En outre, Leites a fait des études sur le « blocage » par les graisses neutres et a constaté que selon la durée et l'intensité du blocage il se produit soit une diminution de la capacité d'accumulation des éléments R. E. en cas de blocage modéré, soit le phénomène inverse, une activation des cellules R. E. lorsque le blocage est très poussé.

Les expériences de Leites, de Farkes et Tangl, de G. L. Derman sur les chiens splénectomisés montrent que le blocage donne les mêmes résultats que chez des chiens normaux à part le seul fait que l'augmentation de la capacité d'emmagasinement survient à un degré de blocage moins avancé — ce qui s'expliquerait par un processus prolifératif et régénératif — des autres parties du système R. E., ce processus se produisant chez des chiens splénectomisés dès avant le blocage.

Leites et Riabow en concluent que « la réaction du système R. E. au blocage se passe en deux phases : 1° il y a diminution de la capacité d'accumulation des éléments R. E. : c'est le blocage partiel; 2° il y a augmentation de la capacité d'accumula-

tion — c'est la phase d'activation. L'apparition de l'une ou de l'autre phase est déterminée surtout par l'intensité du blocage.

Mais on se pose encore la question suivante : y a-t-il simplement emmagasinement et blocage du système R. E. par les éthers de cholestérol dans ces cas ou bien est-ce que de plus, le système R. E. joue un rôle dans le métabolisme ? Si le cholestérol est simplement emmagasiné dans le système R. E. après blocage de celui-ci, le taux du cholestérol doit augmenter, mais si le système R. E. joue un rôle dans le métabolisme du cholestérol, ledit système étant bloqué, le taux du cholestérol doit diminuer : c'est la question qu'ont étudié F. Gnœbel et H. Gnoinski de Varsovie.

Dans une première expérience — après splénectomie, le cholestérol avait diminué. Dans une deuxième expérience après splénectomie et blocage du système R. E. par le collargol, le cholestérol se trouvait diminué. Dans une troisième expérience, après blocage sans splénectomie, le cholestérol se trouvait toujours diminué. La diminution globale du cholestérol dans le sérum sanguin des chiens splénectomisés et ensuite bloqués, correspond à peu près quantitativement à celle qui survient après blocage chez des chiens normaux, Gnœbel et Gnoinski croient que leurs expériences permettent d'affirmer que le système R. E. ne doit pas être considéré comme un lieu de dépôt passif du cholestérol mais qu'il prend une part active à son métabolisme.

Firket, de l'Université de Liège, a suivi dans ses expériences la transformation des cellules R. E. dans l'hypercholestérinémie. Au début de l'hypercholestérinémie, les lipides se retrouvent dans les réticulocytes, mais non pas dans les parois vasculaires; lorsque l'hypercholestérinémie augmente les réticulocytes deviennent globuleux et prennent l'aspect de macrophages extra et intravasculaires. Lorsque le taux de cholestérol dans le sang atteint 4 à 5 grammes, les cellules endothéliales se surchargent de lipides biréfringents.

Un lapin que Firket a soumis à un régime de cholestérol, a présenté à l'autopsie des véritables tumeurs dans la moelle osseuse, le fémur ayant l'aspect microscopique d'un myélome. L'examen microscope de ces tumeurs a décelé des cellules pâles, vacuolées. Ces cellules étaient des réticulocytes et des cellules endothéliales transformées, libres dans les vaisseaux sous forme de macrophages. C'était un tissu hyperplastique bénin, ne se greffant pas. La destruction du tissu osseux était due à un processus ostéoclassique. Firket conclut qu'il n'y a pas de « blocage » du système R. E. puisque malgré l'épuisement par hyperfonctionnement des cellules R. E. un revêtement endothélial continu assure les fonctions sélectives en se débarrassant des parties trop saturées sous forme de macrophages globuleux que l'on retrouve dans la lumière des vaisseaux.

Dierych arrive aux mêmes conclusions : le système R. E. est bloqué ou stimulé selon la quantité de cholestérol.

Depuis les travaux de Raab, il reste à envisager la possibilité d'un autre facteur dans la variation du taux des lipides dans l'organisme. Raab a constaté qu'il existe une hormone du lobe postérieur de l'hypophyse qui agit sur le métabolisme des graisses. La pituitine, selon Raab passe à travers le tuber cinereum et la moelle épinière jusqu'au foie par voie sympathique produisant une augmentation de la combustion des graisses au niveau du foie. Blix et Ohlin et Cooper qui ont fait des expériences sur des chiens avec de la pituitine tiennent pour fort probable le rôle important de l'hormone du lobe postérieur en tant que régulateur du métabolisme des graisses dans l'organisme.

Ce qui reste encore à élucider c'est de savoir si l'hyperplasie du système R. E. est consécutive à l'augmentation du cholestérol ou si elle est un facteur dans la genèse de l'hypercholestérolémie. Existe-t-il un trouble du fonctionnement du système R. E. provoquant une augmentation de cholestérol qui à son tour est res-

ponsable de la prolifération cellulaire ? Noël, Dechaune, Croisat et Guichard font remarquer que, en dehors de la xanthomatose, au cours des processus tels que les réticulo-sarcomes, les réticulo-endothéliomes et la granulomatose maligne, on trouve des plaques lipoïdiques de dégénérescence spumeuse des éléments R. E. qui sont de simples modifications locales de dégénérescence. Les mêmes modifications se retrouvent au cours de la lipémie de la néphrite chronique et du diabète.

Des réactions hyperplasiques du système R. E. se voient au cours de certaines maladies : fièvre typhoïde, endocardite infectieuse, septicémies et pendant la convalescence de certaines maladies infectieuses. Dans les cas d'hyperplasie inflammatoire généralisée à tout le système R. E. de l'organisme, on parle de « Réticulo-Endothéliose de réaction infectieuse », surtout étudié en Allemagne. C'est Rowland qui a le premier parlé de faire rentrer la maladie de H. C. S. dans les réticulo-endothélioses.

Etant donné que l'on constate dans le plus grand nombre des cas, soit une maladie infectieuse, soit un traumatisme dans le passé immédiat de ces jeunes malades, on pourrait croire que ce syndrome relèvent de l'une ou l'autre de ces étiologies. Mais ce qui reste obscur c'est l'atteinte si souvent élective des os membraneux du crâne et de la glande hypophysaire.

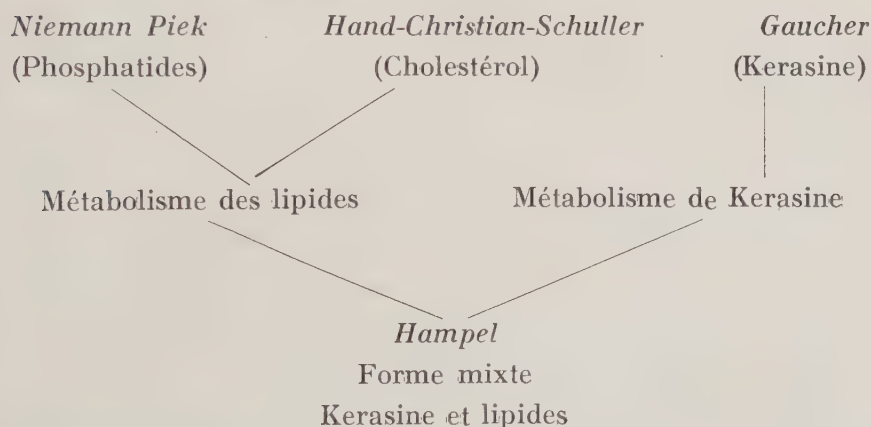
CHAPITRE V

Réticulo-Endothélioses

Rapports des quatre syndromes : maladie de Hand-Schüller-Christian, maladie de Niemann Pick, maladie Gaucher et maladie de Tay-Sachs.

En 1929, Rowland émet l'hypothèse qu'il y avait une corrélation entre la maladie de H. C. S., la maladie de N. P., la maladie de Gaucher et peut-être la maladie de T. S.

Chester, en 1930, dans un article « Ueber lipoïdgranuloma » donne le schéma suivant :



La gravité de ces quatre syndromes diminue avec l'âge auquel ils apparaissent. La maladie de N. P. qui survient chez le nourrisson de 5 à 18 mois est rapidement mortelle. L'idiotie amaurotique de Tay-Sachs apparaît vers le sixième mois et elle est incurable. La maladie de H. C. S. se voit surtout à l'âge de

2 à 4 ans. Elle évolue en 2 à 4 ans, assez souvent vers la mort si elle n'est pas traitée. La maladie de Gaucher fait son apparition vers l'âge de la puberté et sa durée est de 15 à 40 ans, la malade mourant le plus souvent d'une maladie intercurrente. Ces maladies (sauf pour la maladie de H. C. S.) sont familiales, héréditaires et l'apanage presque exclusif de la race Israélite.

Dans ces quatre syndromes on retrouve : retard de croissance, infantilisme, dénutrition et anémie — du type chlorotique. Dans la maladie de Gaucher, il y a leucopenie (1.500 à 3.000 globules blancs) thrombocytopénie avec en moyenne 125.000 thrombocytes, ce qui peut expliquer la diathèse hémorragique que l'on trouve souvent chez ces malades. Dans le syndrome de Niemann Pick il y a hyperleucocytose modérée et des agranulocytes vacuolés. Dans le syndrome de Hand-Christian-Schüller il y a tantôt leucocytose normale, tantôt hyperleucocytose.

Les examens chimiques ont montré dans le syndrome de H. C. S. une hypercholestérolémie — les chiffres dépassant en quelques cas 3 grammes par litre. Il faut noter qu'il existe des cas où l'on a trouvé un taux de cholestérol normal, même au-dessous de la normale (examen de sang d'un malade de Sosman donnant un chiffre de 0,84 grammes par litre).

Dans le syndrome de N. P. le taux du cholestérol, des phosphatides et des graisses neutres sont : soit normal, soit augmenté.

Dans le syndrome de Gaucher, pour Reiss et Kato les phosphatides, le cholestérol et les acides gras sont à un taux normal, même diminué dans quelques cas. Pour Oblerling il y a hypercholestérolémie. Pour Krauss, c'est une hypersplénie qui produit une hypercholestérolémie.

Les malades atteints de la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann-Pick ont une rate énorme et un foie augmenté de volume plus ou moins. Dans la maladie de N. P. les ganglions sont toujours augmentés et tuméfiés, dans la maladie de Gau-

cher ils sont augmenté de volume dans $1/5^e$ des cas. Dans la maladie de H. C. S. on a signalé dans quelques cas une légère augmentation du volume du foie, dans quelques cas des ganglions cervicaux tuméfiés mais indolores (mais le plus souvent la rate et le foie ne sont pas palpables).

Les lésions osseuses ont des localisations particulières à chaque syndrome. Dans la xanthomatose crânio-hypophysaire, ce sont des lésions osseuses « en carte de géographie » au niveau du crâne surtout (lésions des os longs moins fréquents). Dans le syndrome de N. P. c'est une ostéoporose généralisée des os longs. Dans la maladie de Gaucher, c'est surtout le fémur qui est frappé, la tête est aplatie et il se produit une fermeture de l'angle d'inclinaison du col. Au niveau du tiers inférieur de l'os, il y a un élargissement des condyles et l'image radiographique en « fiole » est caractéristique. Les lésions crâniennes sont tout à fait exceptionnelles.

Les enfants atteints de la maladie de N. P. ont toujours les lésions viscérales généralisées, ceux atteints de la maladie de H. C. S. ont des lésions viscérales peu étendues, et plus ou moins discrètes. Dans la maladie de Gaucher les lésions restent localisées à la rate, au foie, aux ganglions et aux os. Dans l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs c'est le tissu du cerveau et de la moelle épinière qui est atteint.

L'étude chimique des cellules xanthomateuses dans la maladie de H. C. S. a été faite par Epstein chez le malade de Schüller-Chiari. Epstein a examiné les masses de tissu jaunâtre trouvées dans les os, dans le tissu rétropéritonéal, sous-péricardique et des granulations isolées, jaunâtres dans le foie et la rate. Dans la fraction lipodique éthérée il a trouvé de l'azote et du phosphore, ce qui correspondait à 1,64 gr. de lécithine dans 100 grammes de poudre sèche de tissu. La recherche du cholestérol a décelé : 3,23 gr. de cholestérol libre et 15,35 gr. d'éthers sels de

cholestérol. Ces résultats concordent avec les examens au microscope polarisant faits par Chiari qui lui ont montré l'existence de substances fortement biréfringentes, ce qui était dû à des quantités notables d'éther-sels de cholestérol. Lors de l'examen microscopique sous nicols croisés du résidu d'évaporation de l'extrait des tissus, il trouvait les croix spérolithiques sombres sur fond blanc, caractéristique d'éther-sels du cholestérol.

La prédominance des éther-sels de cholestérol sur le cholestérol libre est frappante; en raison de 4,75 à 1, comparée au rapport dans le tissu normal qui est de 1 à 2,4.

D'après l'opinion de Spranger les éther-sels cholestérinémiques exercent sur les mélanges des graisses lipoïdiques une action nettement désagglomérante. Après les constatations chimiques d'Epstein dans ce cas, c'est, en premier lieu, les éther-sels cholestérinémiques qui par leur prédominance ont la propriété de déterminer la condensation de particules de mélange de graisses lipoïdiques qui étaient en suspension sous forme de complexes colloïdaux et de les séparer aussi bien à l'intérieur des cellules qu'en dehors d'elles. Les éther-sels de cholestérol se comportent du point de vue physico-chimique d'une manière opposée à celle de la lécithine, qui a des propriétés dispersantes et émulsionnantes. Dans le cas de maladie de H. C. S. parmi les corps gras emmagasinés dans l'organisme, c'est le cholestérol physico-chimiquement actif qui prédomine tandis que dans la maladie de N. P. l'examen chimique a montré que c'est la lécithine (lécithine 13,7 %, cholestérol 1,41 %). Dans les masses tumorales au niveau de la dure-mère du malade, Epstein a trouvé le rapport : Cholestérol : 11,3.
Lécithine — 1

Ces examens chimiques d'Epstein confirment les constatations de Versé sur le métabolisme du cholestérol, constatations

montrant que dans les stéatoses lipoïdiques il s'agit généralement de stéatoses complexes, de dépôts de mélanges lipoïdiques dont les types différents se caractérisent par la prédominance d'un groupe de lipides ou d'un lipide défini. Les graisses neutres participent comme un constituant physico-chimique indifférent à l'édification des corps gras dans les stéatoses mais c'est la prédominance d'une substance physico-chimiquement active, telle que le cholestérol et ses éthers, les phosphatides, la lécithine, ou les cérébrosides qui caractérise la maladie de H. C. S. (cholestérol), la maladie de N. P. (phosphatides et lécithine), ou la maladie de Gaucher (cérébroside).

Epstein et son élève Lieb dans leur analyse chimique des cellules de Gaucher ont trouvé que le cérébroside qui remplit ces cellules est le kérasine, complexe lipo-protéïdique, constitué par un mélange de phosphatides et de sphingogalactoside. Epstein déclare que le kérasine est un déchet protéique, voisin de l'hyaline et de l'amyloïde.

Mais fait important à noter : c'est qu'il existe des cas où l'on n'a pas trouvé de kérasine dans les cellules de Gaucher, mais les éther-sels de cholestérol.

Les examens histologiques montrent que les cellules dans la maladie de H. C. S., la maladie de N. P., la maladie de Gaucher, et la maladie de Tay-Sachs présentent certaines ressemblances et certaines différences caractéristiques.

Pour la maladie de Gaucher, les cellules s'arrangent d'une façon caractéristique en « nid d'abeilles » formant des loges irrégulières de volume inégal. La cellule de Gaucher est volumineuse, arrondie, piriforme ou polygonale, contenant des espaces irréguliers entourés de fibrilles. La forme de ces espaces est un point capital pour la distinction entre la cellule de Gaucher et la cellule de N. P. La cellule de Gaucher a l'aspect plissé, chiffonné et contient de très fines fibrilles en toile d'araignée enser-

rant des îlots de protoplasme. Quelquefois on trouve ces fibrilles arrangées concentriquement autour du noyau. Selon Chevalier ces cellules sont des macrophages qui remanient, assimilent et évacuent les produits élaborés dans son sein. Dans la maladie de Gaucher, ce pouvoir de démolition et reconstruction est vicié.

Dans l'idiotie amaurotique de T. S. les cellules nerveuses sont gonflées, augmentées de volume et leurs noyaux deviennent excentriques. Elles prennent très peu les colorants des graisses tels que le Soudan III et l'acide osmique. Après coloration de Weigart on trouve dans les sacs cellulaires un grand nombre de fines granulations rondes, très noires qui pour Marque et Camauër indiquent la présence d'une substance dans le groupe du Protagon. Pour Mingazzini, c'est une altération ou transformation complète du cytoplasme en une substance lipoïdique spéciale.

Yendrassik constate le gonflement de l'ensemble de la cellule nerveuse: corps, prolongements protoplasmiques et dendrites. Kræplin remarque que dans les cellules corticales, les fibrilles endocellulaires sont serrées, les unes contre les autres. L'architecture interne normale de la cellule est changée. Dans les produits de destruction intracellulaire, on voit des fibrilles ondulantes et les mêmes altérations se retrouvent dans les prolongements protoplasmiques. Les dilatations fusiomes et globulaires à la périphérie de la cellule se remplissent en dernier lieu des produits de destruction tissulaire. Les « gitter cells » particulières à la maladie de T. S. sont remplies d'amas de granulations rouges décelés par le Soudan III. Ces cellules sont remplies de lipoïdes et pré-lipoïdes : produits de dégénérescence du tissu nerveux. Selon Altheiner, ce sont des produits cataboliques : des mucinoïdes qui passent dans le sang d'où elles sont éliminées. Il existe de telles analogies microscopiques entre les « gitter cells » de la maladie de Tay-Sachs et les cellules en état de dégénérescence lipophos-

phatique trouvées dans le tissu cérébral de malades morts de la maladie de N. P. que l'on s'est posé la question de savoir si la maladie de T. S. n'est qu'un cas particulier de la maladie de N. P. Cependant Schaffer de Budapest pense que la maladie de T. S. est une hérédodégénérescence ectodermique tandis que la maladie de N. P. est une hérédodégénérescence mésodermique.

Les cellules caractérisées de la maladie de N. P. sont des grandes cellules pâles, infiltrées de graisse neutre et de lipides. Sur les coupes elles ont un aspect vacuolé, le noyau est petit, rond, unique, double ou triple. Elles contiennent des grains de pigment ocre et des globules rouges phagocytés. Ces cellules diffèrent de celles de Gaucher car elles sont d'origine réticulaire et endothéliale, elles ont une distribution généralisée et elles envahissent et font disparaître le parenchyme des viscères, tandis que les cellules de Gaucher dérivant uniquement des cellules endothéliales des sinus et des cellules de Marchand dans l'adventice; leur distribution est plus restreinte et le parenchyme du tissu est respecté.

Les cellules spumeuses de la maladie de H. C. S. sont des grandes cellules claires, arrondies ou polygonales, à noyaux uniques ou multiples, colorés à peine en raison de leur chromatine très lâche. Le cytoplasme est criblé de vacuoles remplies de graisses et de lipides. Les lésions anciennes ont l'aspect du tissu fibreux, cicatriciel où se trouve un syntetium en certains endroits, des cellules géantes et des cellules fusiformes. Ce tableau cadre bien avec les idées de Noël, Dechaume, Croisat et Guichart qui affirment que « le système R. E. peut s'acheminer vers la transformation conjonctive. Le fibroblaste sera l'aboutissant ultime de mutations successives de l'histiocyte. La substance colloïde sera déposée entre temps dans les espaces interfibroblastiques; la nécrose fibrinoïde locale du réticulum où les exsudats fibrino-inflammatoires auront ainsi servi de lit à la matrice conjonctive. »

Le Diagnostic

Moreau dans son travail important sur la maladie de Hand-Christian-Schuller a discuté en détail le diagnostic différentiel avec :

1° *Les tumeurs bénignes* telles que le kyste sébacé du cuir chevelu et les kystes dermoïdes au niveau du crâne.

2° *Les tumeurs malignes* telles que le chlorome, le myelome, le sarcome du crâne, les tumeurs métastatiques, le neuroblastome sympathique. Dans tous ces cas la radio peut donner des images lacunaires semblables aux images de la maladie de H. C. S.; dans quelques cas tels que le chlorome et le neuroblastome il peut exister une exophtalmie. Par conséquent en absence des signes de diabète insipide le diagnostic peut être hésitant au premier abord;

3° *Les ostéites syphilitiques* (forme gommeuse) et l'ostéite tuberculeuse perforante qui seraient écartées car le diabète insipide et l'exophtalmie n'y existent pas;

4° *La maladie de Paget* apanage surtout de l'âge adulte. Il existe à côté des lacunes d'ostéoporose, des régions où le tissu osseux est éburné;

5° *La maladie de Recklinghausen*, la forme localisée au crâne, survenant chez les jeunes. A la radio en plus des images claires dues aux kystes, on trouve des zones sombres dues à l'épaississement osseux;

6° *L'ostéomalacie*, lorsqu'elle atteint le crâne. Toutefois les lésions sont petites, très nombreuses et le ramollissement et les incurvations osseuses font le diagnostic;

7° *La maladie de Lobstein* : la sclérotique bleue n'existe pas

dans la maladie de H. C. S.; de plus les fractures sont multiples, tandis qu'elles sont rarissimes dans la maladie de H. C. S.;

8° *Le crânio-tabès rachitique*. Dans ces cas les images radiographiques montrent une dentelure au niveau de l'extrémité inférieure des diaphyses, extrémité qui est élargie et présente une excavation en forme de cupule;

9° *L'encéphalocèle occulte*. Il existe des lacunes osseuses, c'est tout sauf dans quelques cas où l'on trouve un Spina Bifida associé;

10° *La dystrophie musculaire* (Janney). Elle peut être associée à « de petites zones de résorption osseuse disséminées dans le frontal et les pariétaux. »

Lesné, Lièvre, Boquin remarquent que les méningiomes avec envahissement osseux et certaines variétés de lacunes congénitales de la voûte peuvent induire en erreur en absence de tout signe de xanthome.

Le diagnostic peut être difficile s'il s'agit de distinguer la forme pure de la forme mixte, telle que le cas du malade de Hampel où il existait un emmagasinement de lipoïdes et de kératine. En dehors de la question de cette forme mixte, peut se poser la question de formes malignes, telle que le cas de Dietrich où le syndrome xanthomatose crânio-hypophysaire s'accompagnait d'une tumeur maligne rétropéritonéale et de métastases viscérales.

CHAPITRE VI

Premières Observations françaises

Les premières observations françaises de la xanthomatose cranio-hypophysaire ont été faites dans le service de M. Lesné à l'hôpital Trousseau, Paris.

Observation 1. — MM. E. Lesné, J.-A. Lièvre et Yves Boquien.

L'enfant P... (Jean), âgé de trois ans et demi, nous est envoyé à l'hôpital Trousseau, pour une polyurie qui remonte à un an et s'est installée progressivement à la suite d'une courte affection fébrile de nature indéterminée. Par ailleurs, on ne relève aucun antécédent pathologique chez cet enfant qui a eu une santé florissante jusqu'à la maladie actuelle. Ses parents sont parfaitement bien portants et aucun fait notable n'est à retenir dans leurs antécédents.

Depuis un an, l'enfant présente une polyurie permanente de l'ordre de 2 à 3 litres accompagnée d'une soif intense qui l'a poussé à boire jusqu'à du pétrole et ses propres urines. Tous les examens d'urine successivement pratiqués ont confirmé l'absence de glycosurie. Au début de l'affection, il y a eu chute du poids qui s'est ensuite stabilisé à un chiffre fixe.

L'examen clinique montre une tétrade symptomatique : diabète insipide, exophtalmie, lacunes osseuses craniennes et retard de développement.

Le diabète insipide est l'élément le plus évident du tableau clinique : c'est pour lui qu'on nous a adressé l'enfant. La polyurie a oscillé, durant le séjour à l'hôpital, entre 2 et 4 litres. Les

urines sont claires, leur densité est de 1.004. L'examen chimique montre l'absence de tout corps anormal : glucose, albumine, albumose et peptones.

La polydipsie, qui a suivi, bien entendu, une courbe parallèle à celle de la diurèse est de 4 à 5 litres par 24 heures.



Fig. 1. — Radiographie du crâne. Lacunes des os de la voûte.

Les signes de déshydratation sont très nets, la peau est sèche, le pli cutané est mince, il existe en outre quelques lésions cutanées de prurigo; nulle part on ne trouve de xanthome. Les cheveux sont clairsemés. A ce syndrome de déshydratation, on peut rattacher, mais pour une part seulement, le faible poids de l'enfant : 11 kilos, poids inférieur de 5 kilogrammes à celui de son âge.

L'exophtalmie est ici moins apparente que ne l'indiquent la plupart des observations antérieures. Elle existe cependant d'une façon asymétrique, prédominant nettement à droite.

Les lacunes craniennes ont une existence plus radiologique que clinique. Cependant, quand on a repéré sur les clichés leur situation on arrive à les percevoir, en particulier celle d'entre elles qui est située dans la région occipitale gauche. Le doigt perçoit très facilement à ce niveau l'existence d'une dépression bordée d'un os en surplomb, et qui est assez sensible, alors que la palpation du reste du crâne est complètement indolore.

Le volume de la tête, contrairement à d'autres observations, n'est pas sensiblement modifié et la circonférence de la voûte crânienne qui est de 48 centimètres est à peine supérieure à celle d'un enfant normal de même âge.

Par contre, le retard de développement est très net. La taille du petit malade est de 91 centimètres et dans le chiffre du poids qui est de 11 kilogrammes, il faut faire intervenir, beaucoup plus que la déshydratation, un arrêt de développement. On trouve du reste, une confirmation de ce fait dans l'étude radiologique des points d'ossification sur laquelle nous reviendrons.

Les organes génitaux sont normalement développés. Il n'y a pas de retard intellectuel correspondant au retard somatique.

L'examen général ne montre pas ailleurs rien de particulier. Les viscères thoraciques et abdominaux paraissent normaux. La tension artérielle est de 12-7 au Vaquez-Laubry. Les réflexes tendineux et pupillaires existent.

*
**

Nous avons pratiqué un certain nombre d'examens pour préciser les caractères de cette curieuse association pathologique.
Radiographies du squelette.

Les radiographies du crâne révèlent l'existence des lacunes

de la voûte, caractéristiques de l'affection. Elles sont au moins au nombre de trois, dont la plus importante est située au niveau de la région occipitale gauche, en bordure de la suture lambdoïde; une autre, importante, occupe la région frontale. Leur contour est polycyclique en carte de géographie. Nous avons déjà dit que la lacune occipitale était perceptible à la palpation. Sur la radiographie de face, on apprécie nettement la différence de hauteur des deux orbites dont le droit est d'un demi-centimètre moins haut que le gauche. Ce fait explique suffisamment l'exophtalmie et sa prédominance unilatérale droite. La base du crâne, que nous avons radiographiée sous diverses incidences, est d'apparence normale. Le reste du squelette ne présente aucune lacune, y compris les os iliaques, qui constituent cependant un siège d'élection de celles-ci.

Notons encore le retard d'apparition des points d'ossification du carpe : deux seulement sont visibles au lieu de quatre.

Radiologie des poumons :

Elle présente, à l'état d'ébauche, la fibrose interstitielle chronique se traduisant par un aspect alvéolaire, une image de tramite, qui est relevée dans maintes observations de maladie de Schuller.

Biopsie d'une lésion osseuse :

Nous avons pu ponctionner la lacune occipitale perceptible à la palpation, l'étalement sur lame de la particule de tissu ainsi retirée avait à jour frisant un aspect brillant, pailleté. Le microscope polarisant a permis d'y découvrir de très belles croix de polarisation qui ne permettaient pas de douter qu'il s'agit bien d'éther-sels de la cholestérine.

La coloration de cette même substance au Soudan III montre des éléments ovalaires de grand volume, à petit noyau sphérique périphérique; le cytoplasme est bourré d'inclusions granuleuses se colorant électivement en jaune orangé.

Epreuves concernant le diabète insipide :

L'épreuve de la polyurie provoquée faite simultanément chez le jeune P... et chez deux enfants normaux de même âge, dans les mêmes conditions physiologiques, a donné des résultats indiqués dans le tracé ci-joint : au clocher diurétique immédiat de l'enfant normal s'oppose le plateau de hauteur constante de notre diabétique. Cette isurie constitue une manifestation du trouble du métabolisme hydrique assez différente de la tachyurie signalée dans le diabète insipide par M. Labbé, Violle et Gilbert-Dreyfus.

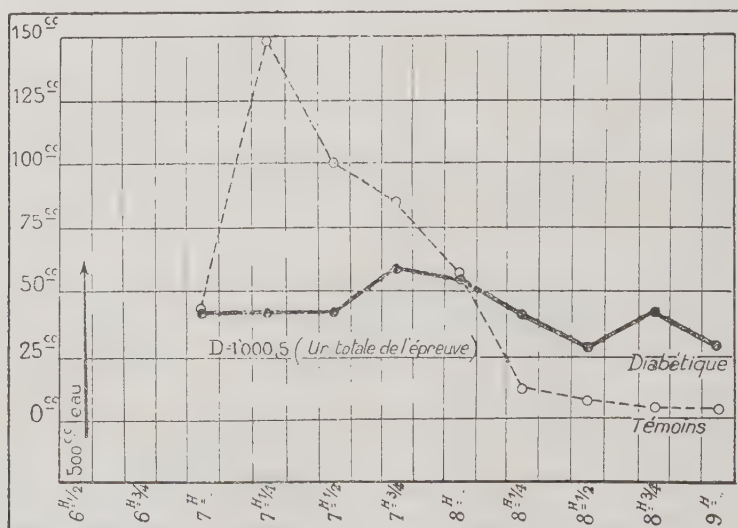


Fig. 2. — Polyurie provoquée (ingestion de 500 cc. d'eau) ; isurie du malade

L'épreuve d'Aldrich-Mac Clure donnait un temps de résorption de sérum physiologique de soixante-cinq minutes donc sensiblement normal.

La prise nasale de poudre du lobe postérieur d'hypophyse (Choay prescrite dans un but thérapeutique, a entraîné, dès la première prise de deux centigrammes, une brutale cessation de la polydipsie et de la diurèse qui tombe à 750 grammes en dix-

huit heures; en même temps se constituait un syndrome de rétention hydrique aigu avec œdème considérable de la face, surtout dans la moitié supérieure infiltration généralisée des téguments, ascite, submatité des bases pulmonaires, augmentation du poids de 1.500 grammes; enfin torpeur et somnolence dont la cause nous paraît résider dans un certain degré d'œdème cérébral. Ce résultat de l'opothérapie post-hypophysaire en prise nasale, dont l'un de nous avait déjà signalé l'action parfois supérieure à celle de l'injection sous-cutanée, montre la prudence nécessaire dans la conduite de ce traitement.

Examen du sang :

Numération globulaire :

Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	16.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	79
Polynucléaires éosinophile	1
Grands mononucléaires à granulations azurophiles (monocytes)	7
Moyens mononucléaires.	9
Lymphocytes.	2
Formes de transition	2

Il est intéressant de relever le chiffre élevé des grands mononucléaires à granulations azurophiles d'Ehrlich (7 %) en raison de leur relation avec le système réticulo-endothélial.

Les différents dosages chimiques ont donné les résultats suivants :

Lipides totaux.	6 gr. 25 %
Cholestérol.	2 gr. 96 %
Lipides autres que le cholestérol	3 gr. 96 %

Le coefficient lipémique $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}}$ est donc sensiblement élevé ici, en raison du taux subnormal des lipides totaux. Ce

trouble isolé du métabolisme cholestérolique est déjà à souligner ici. L'élévation notable du taux de cholestérol sanguin nous a fait rechercher en vain dans les urines, à plusieurs reprises, les corps biréfringents dont la constatation était si nette dans le prélèvement biopsique de la lacune crânienne.

Les protides, mesurés au réfractomètre, sont au taux de 82 grammes au litre; à la pesée, les albumines totales sont à 81 gr. 50 avec une proportion de 60 gr. 33 de sérine, 21 gr. 17 de globuline et un rapport G/S de 0,35. Cet taux relativement élevé des protides est à rapprocher des autres signes de déshydratation.

Glycémie 0 gr. 76

Calcémie 0 gr. 114

Enfin, les réactions de Wassermann, Hecht-Bauer, Jacobstahl ont toutes été négatives.

Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

Epreuves du fonctionnement rénal :

Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléïne.... 53 %

Azotémie 0 gr. 54

En dépit d'un taux un peu élevé de l'azotémie, la perméabilité des reins est donc sensiblement normale.

Examen oculaire :

Nous rappellerons pour mémoire l'exophtalmie déjà mentionnée : le fond d'œil est normal. L'examen campimétrique, aussi précis que le permet le jeune âge du sujet, ne révèle aucune altération du champ visuel.

La tension oculaire est de 20 cent. Hg pour les deux yeux, c'est-à-dire physiologique.

L'examen auriculaire ne révèle aucune modification pathologique. L'acuité auditive est conservée.

Métabolisme basal : 90 cal. (agitation de l'enfant).

En résumé, nous avons rencontré, chez un enfant de trois ans, un grand diabète insipide; l'authenticité et le caractère orga-

nique de ce diabète, que faisaient a priori présumer l'intensité de la polydipsie et de la polyurie, étaient confirmés par le résultat de la prise nasale de lobe postérieur d'hypophyse.

Une radiographie du crâne était naturellement pratiquée, elle faisait découvrir l'aspect lacunaire qui évoquait immédiatement la maladie de Schüller-Christian, à la palpation minutieuse du crâne, on retrouvait alors, en une région fort limitée, la dépressibilité d'une des lacunes.

L'enfant est revenu dans le service au mois de février, après avoir subi un traitement par les Rayons X. On ne retrouve plus les zones dépressibles au niveau du crâne.

L'enfant urinait 2-4 litres par jour, comme auparavant.

Les examens chimiques du sang ont décélé une forte diminution du cholestérol et des acides gras.

Le taux des lipides totaux qui était de 6 gr. 75 p. 1.000 au mois d'avril, sont au taux de 4 gr. 75 p. 1.000.

Le taux du cholestérol a diminué de 2 gr. 96 p. 1.000 à 1 gr. 46 p. 1.000 (1,50 p. 1.000 normal).

L'état général s'est beaucoup amélioré.

Observation II. — MM. E. Lesné, Robert Clément et P. Guillaïn.

Chez Pr... (Andréa), âgée de quinze ans, on trouve au complet la tétrade classique de la maladie de Schüller-Christian, lésions osseuses du crâne, exophtalmie, retard de développement, diabète insipide et quelques symptômes plus rares : troubles du caractère, surdité bilatérale, dent supplémentaire et masse tumorale de la région mastoïdienne gauche.

L'exophtalmie à prédominance droite s'accompagne de l'abaissement de l'œil et de l'orbite droits qui se trouvent sur un plan horizontal très nettement inférieur (près d'un centimètre) à celui de l'œil gauche. L'ensemble entraîne une asymétrie de la moitié supérieure de la face et une physionomie spéciale.

Le sourcil droit est abaissé, le front est donc plus haut de ce côté, le nez est un peu élargi à la base, les bosses frontales assez développées. L'examen ophtalmologique que nous devons à l'obligeance du docteur Prélat, précise qu'il s'agit d'une exophtalmie non pulsatile, réductible avec abaissement du globe, sans troubles des musculatures intrinsèques et extrinsèques. Pas d'anomalie du fond d'œil. Acuité visuelle normale pour les deux yeux. Champs visuels paraissent normaux.

Le retard de développement constitue un véritable infantilisme. Il est connu depuis cinq ans; à dix ans, en 1927, l'enfant mesurait 1 m. 07 et pesait 17 kilogr. 100; à quinze ans (le 4 mai 1932) elle avait 1 m. 24 et pesait 24 kilogr. 300. Actuellement elle mesure 1 m. 29 (normale pour son âge, 1 m. 54) et pèse 23 kil. 700 (moyenne à quinze ans, 44 kilogrammes) (Camescasse). Sa taille assise est de 66 centimètres, ses bras ont 54 centimètres, ses jambes, du trochanter à la malléole externe, 65 centimètres.



A quinze ans et demi, cette fillette n'a encore aucun signe extérieur de puberté, ses organes génitaux, sa morphologie, son poids, sa taille et sa mentalité sont ceux d'un enfant de neuf ans.

Le diabète insipide est connu chez elle depuis 5 ans, la polyurie oscillait entre 3 et 4 litres et s'accompagnait de polydipsie.

Pendant les quelques jours où nous avons eu cette enfant en observation, la polyurie s'est montrée irrégulière : de 1 litre 500 les premiers jours, elle s'est élevée au delà de 4 litres le dixième jour et s'y est maintenu jusqu'à ce que la médication hypophysaire l'ait fait à nouveau baisser. Les urines sont claires, limpides, leur densité très faible varie entre 1.000 et 1.002, elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni albumose, ni peptones; les chlorures, l'urée sont très dilués, mais atteignent par vingt-quatre heures un chiffre total d'élimination normale. La polydipsie variable n'est jamais très accentuée. Il n'y a pas de signes de déshydratation. Le fonctionnement rénal est excellent. Élimination de la phénolsulfonephtaléine : 50 %. L'épreuve de la polyurie provoquée, après deux jours de régime surveillé ne comprenant qu'un litre d'eau par vingt-quatre heures, a montré l'élimination en moins d'une heure de 475 cc. sur les 500 absorbés.

Les lipides (matières solubles dans l'éther) sont excrétés en petite quantité (0 gr. 01 p. 1.000). L'examen du culot de centrifugation des urines au microscope polarisateur a permis de déceler un assez grand nombre de corps bi-réfringents donnant de belles croix de polarisation.

Derrière le pavillon de l'oreille gauche existe, depuis 7 ans au moins, une tumeur arrondie de la forme et du volume d'une mandarine un peu allongée de haut en bas, verticalement : 5 cent. 1/2, horizontalement : 4 centimètres, saillie sur la paroi crânienne : 4 centimètres environ. Elle est recouverte de téguments blanchâtres d'aspect cicatriciel où courent quelques veinules dilatées. Cette tumeur prise pour une méningocèle a par places, en effet, une consistance pâteuse cérébriforme, mais en d'autres points elle est ferme, élastique. Elle ne bat pas, elle n'est pas réductible, elle n'augmente pas de volume sous l'influence de la toux ou de l'effort. Les téguments ne se laissent pas plisser : la peau adhère aux plans profonds. A la ponction, répétée

plusieurs fois en différents points, on a l'impression de pénétrer dans un tissu très dense, de consistance fibreuse résistant à l'aiguille : malgré une forte aspiration, la ponction reste blanche. Le contenu de l'aiguille consiste en quelques gouttes de sérosité qui, observée au microscope polarisateur, a montré des particules contenant de très belles croix de polarisation. La coloration au Soudan III d'une goutte de cette sérosité a permis de voir deux ou trois grandes cellules à protoplasma bourré de grains brillants jaune orangé ayant les caractères du cholestérol.

A la base de la tumeur, on perçoit un rebord osseux tranchant correspondant à une perte de substance crânienne, la radiographie montre avec une netteté indiscutable, à ce niveau, une lacune ovalaire de 5 centimètres environ dans son grand axe, découpée comme à l'emporte-pièce, en pleine mastoïde, lésion typique de l'affection. On peut se demander en outre s'il n'y a pas un début d'envahissement de l'os par le tissu granuleux lipodique au niveau de la voûte crânienne où la paroi paraît amincie et d'opacité moindre un peu en arrière de la fontanelle antérieure.

Une lacune siège aussi à la partie antérieure et supérieure du maxillaire inférieur où le rebord alvéolaire semble manquer sur 3 centimètres environ. L'examen radiographique d'une partie du squelette ne nous a pas révélé d'autres lésions osseuses, sauf peut-être deux petites lacunes douteuses dans l'aile iliaque droite.

Les dents sont un peu irrégulières et mal plantées, il existe entre les deux incisives supérieures gauches, une dent surnuméraire, perpendiculaire au maxillaire, dirigée en avant et pointue ressemblant à une canine.

Les troubles du caractère consistant en irritabilité, émotivité allant jusqu'au tremblement, peurs irraisonnées, colères, puérilisme; ces troubles et l'indocilité qui a rendu difficile tous

les examens relèvent peut être pour une part de la surdité bilatérale présentée par la malade, surdité telle que les ordres doivent être criés pour être entendus.

L'indocilité n'a pas permis de préciser le degré de l'acuité auditive, ni l'état du labyrinthe, mais on a pu constater objectivement l'atrésie de la partie osseuse du conduit auditif gauche réduit à un canal filiforme.

C'est probablement cette hypoacousie qui est responsable de la quasi-mutité de l'enfant qui ne prononce que quelques syllabes difficilement intelligibles aux non-initiés.

Sa surdité et son existence d'enfant assistée peuvent aussi avoir joué un rôle dans le retard du développement intellectuel. Elle sait lire et écrire, elle se fait comprendre par gestes et lit un peu sur les lèvres. Elle s'intéresse à ce qui se passe autour d'elle, fait adroitement quelques travaux de couture. Elle n'est pas inintelligente, mais semble avoir la mentalité d'une fillette de huit à neuf ans.

Les réflexes tendineux sont vifs, il existe un certain degré d'hypotonie musculaire, mais on ne relève aucun trouble neurologique.

L'examen du sang, le 26 octobre 1932 a donné :

Hématies	5.960.000 %
Taux de l'hémoglobine	85 %
Leucocytes	12.000 %
Polynucléaires basophiles	50 %
Polynucléaires basophiles	0 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Moyens	8 %
Lymphocytes	32 %
Myélocytes	2 %
°Grands lymphocytes	1 %

Le 28 octobre, l'examen chimique donne par litre de sang :

Albumines totales	93 gr. 50
Calcium	0 gr. 108
Urée	0 gr. 60
Lipides totaux	3 gr.
Cholestérol	2 gr. 96
Coefficient lipémique $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides}}$	Près de 1 (extrêmement élevé)

Bordet-Wassermann négatif en 1927.

Bordet-Wassermann (Calmette-Massol et Hecht) négatif le 29 octobre 1932.

Cuti-réaction à la tuberculine négative.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle aucune anomalie. Tension artérielle 11 1/2-7 au Vaquez.

Pas de lésions cutanées ni des phanères ; pas d'hypertrophie ganglionnaire.

La rate et le foie sont de dimension normale.

Le fonctionnement hépatique paraît bon. L'examen des urines ne montre ni pigments biliaires, ni urobiline, ni sels biliaires ni glucose.

Nous n'avons pu avoir aucun renseignement sur les antécédents familiaux ou personnels de cette enfant assistée abandonnée dès sa naissance. Nous savons seulement que lors de son entrée à l'Institut d'Yvetot, à l'âge de dix ans, elle présentait déjà un gros retard de développement physique et intellectuel. Depuis deux ans, la fillette a été soumise à plusieurs séries d'injections d'acétylarsan, et depuis un an elle prend 0 gr. 35 de poudre d'hypophyse vingt jours par mois. Ce traitement a produit une amélioration du caractère et du rendement social, mais aucun progrès au point de vue poids, stature, lésions crâniennes et diabète insipide n'a été constaté.

L'observation que nous venons de relater correspond au syn-

drome décrit par Schüller en 1915 et Christian en 1919 et est réalisé par une rético-endothéliose xanthomateuse diffuse à prédominance crânienne.

Le retard de développement somatique et psychique avec infantilisme et le diabète insipide dominant, comme habituellement le tableau clinique, et ont été les premiers à attirer l'attention. Ils orientent immédiatement l'esprit vers une affection de la région hypophyso-tubérienne : Schüller décrivit les premiers cas sous le nom de « dysostose hypophysaire ». L'association clinique d'autres syndromes hypophysaires : syndrome adiposogénital ou cachexie de Simmonds, l'existence d'élargissement ou de flou de la selle turcique à la radiographie (7 fois sur 23 d'après J. Weill) ; l'existence à l'autopsie de masses jaunâtres entourant et refoulant la glande, érodant et élargissant la selle turcique dans de nombreux cas plaident en faveur d'une pathogénie endocrinienne ou neuro-endocrinienne, mais lésions anatomiques et radiologiques peuvent manquer. Ici comme dans notre précédente observation, la radiographie du crâne, de profil, montre une selle turcique parfaitement intacte, le fond ne présente pas de lésions, l'acuité visuelle est normale. Si le retard de développement et le diabète insipide doivent être rattachés à une altération hypophyso-tubérienne par la xanthomatose lipoïdique, nous ne sommes encore fixés ni sur le siège exact de la lésion ni sur le mécanisme physio-pathologique de ces troubles.

En présence de l'association diabétique insipide et infantilisme la recherche des lacunes crâniennes et de la cholestérolémie s'imposera dorénavant pour dépister une maladie de Schüller-Christian latente.

On peut supposer que, chez notre malade, la perte de l'audition est le résultat soit de l'envahissement de l'appareil auditif par le granulome xanthomateux au moins du côté gauche où il existe une atrésie de la partie osseuse du conduit auditif

réduit à un canal filiforme, soit d'une compression du nerf auditif ou d'une lésion nerveuse centrale de même origine.

La masse tumorale rétro-auriculaire avait été prise pour une méningocèle : l'absence de battements, d'impulsion à la toux et à l'effort, la ponction, permettent d'éliminer ce diagnostic : d'ailleurs sa consistance est irrégulière, si elle est pâteuse « cérébriforme » en certains points, elle est molle ailleurs et, au centre, ferme, élastique. A la ponction, on a l'impression de pénétrer dans un tissu dense, fibreux, résistant à l'aiguille et, malgré aspiration, on ne retire que quelques gouttes de sérosité. L'examen de celle-ci au microscope polarisateur a montré l'existence de croix de polarisation caractéristiques des cristaux de cholestérol. Sur lames colorées au Soudan III, on a pu voir de grandes cellules vacuolaires à petits noyaux excentriques, surchargées de grains lipoïdiques brillants, jaune orangé, rappelant tout à fait les cellules écumeuses ou spumeuses (foam cell, schaumzelle; scellula schiumosa)) des xanthomes lipoïdiques. On peut donc admettre qu'il s'agit d'un xanthome lipoïdique avec réaction fibreuse importante et que le tissu granulomateux qui le constitue est le même que celui qui a envahi et détruit la paroi crânienne à ce niveau. Des tumeurs (ou pseudo-tumeurs) analogues ont été observées en différents points du corps envahissant et détruisant os, muscles et tissus environnants, notamment au niveau du crâne par Höfer et au niveau de l'épaule par Pinherle.

La découverte de cellules spumeuses dans la tumeur crânienne confirme tous les travaux récents sur la maladie de Schüller et permet de considérer celle-ci comme une réticulo-endothéliose lipoïdique et de la rapprocher de la maladie de Nieman-Pick et de la maladie de Gaucher qui en diffèrent par leur localisation et par la qualité du lipoïde de surcharge.

Nous n'avons pas trouvé dans le sang les monocytes à proto-

plasme vacuolaire chargés de grains lipoïdiques décrits par Pincherle.

Les recherches que nous avons pratiquées en vue de mettre en évidence une altération du fonctionnement hépatique invoqué par certains auteurs à la base des troubles du métabolisme lipoïdique ont été négatives. Le diabète insipide a semblé chez une fillette très sensible au traitement par l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse, par voie basale, à la dose de 0 gr. 05 en deux prises quotidiennes. Sous cette influence, la polyurie est tombée de 4 litres à litre pour se relever dès qu'on cessait le médicament.

L'état général de l'enfant est assez bon, l'évolution a l'air d'être très lente ou stationnaire. Il existe des cas où l'amélioration est survenue spontanément et plusieurs cas de guérison, surtout des lésions osseuses et des masses tumorales, le diabète insipide paraissant être le phénomène le plus résistant à la thérapeutique.

La radiothérapie est, de l'avis de la plupart des auteurs, la médication la plus efficace, il est difficile de dire s'il s'agit d'une action directe, locale sur l'infiltration xanthomateuse ou d'une action indirecte sur le métabolisme lipoïdique ou sur la région hypophyso-tubérienne. Dans les cas comme celui de Pincherle, où les lacunes craniennes se sont entièrement réparées et où les masses tumorales ont fondu, l'amélioration a été lente et progressive en deux ans, à la radiothérapie était associée à l'administration de parathyrine de Collip et d'ergostérol irradié. La suppression des graisses dans le régime et l'insuline, actives dans quelques cas de xanthomes, semblent avoir échoué dans la maladie de Schüller-Christian.

Sans envisager pour notre malade un retour complet à la normale, les résultats obtenus par quelques auteurs permettent pour son avenir un léger optimisme.

Conclusions

I. La maladie ou plutôt le syndrome de Hand-Schüller-Christian atteint presque exclusivement les enfants.

II. Il existe une corrélation entre ce syndrome et ceux de Niemann-Pick, de Gaucher et peut-être l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs.

III. Il s'agit d'un processus xanthomateux diffus. La lésion de la région hypophyso-tubérienne est secondaire au processus xanthomateux, contrairement à la première hypothèse qui faisait de ce syndrome un trouble primitivement hypophysaire.

IV. Ce syndrome est dû à un trouble du métabolisme du cholestérol et à une hyperplasie du système réticulo-endothelial, probablement provoqué par infection ou traumatisme.

V. A l'heure actuelle on ne peut pas dire si c'est l'hyperplasie du système réticulo-endothélial qui est responsable de l'augmentation du cholestérol ou si c'est l'hypercholestérolémie qui, en irritant les cellules réticulo-endothéliales, déclanche l'hyperplasie.

VI. Si l'hypercholestérolémie est le *primum movens*, ce syndrome fait partie des xanthomatoses.

Si l'hyperplasie du système réticulo-endothélial est la cause initiale, ce syndrome rentre dans la catégorie des réticulo-endothélioses. Cette dernière hypothèse paraît plausible étant donné l'existence de cas de xanthomatose où la cholesterinémie est normale et les nombreux cas d'hypercholesterolémie sans xanthomatose.

VII. Il existe des cas où la guérison s'est produite spontanée-

ment. Mais souvent, la maladie, non traitée, évolue vers la mort en 2 à 4 ans, par cachexie et anémie grave, ou si ces petits malades dépassent l'âge de la puberté, les lésions semblent disparaître.

VIII. Le traitement le plus efficace est la radiothérapie sur les lésions osseuses, associée à l'extrait du lobe postérieur d'hypophyse, surtout en prise nasale.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

~~BERTHELEMY~~

NOBÉCOURT.

Ballhugard

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Bibliographie

- ALBERTI. — Singolari alterazioni scheletriche in un caso d'infantilismo ipofisario. *La Radiologia Medica*, vol. II, 1924.
- ALBERTI. — Disostosi ipofisari. Rapport au 8^e Congrès italien de Radiologie. Florence, 1928.
- ANDERS E. — Ueber einen Fall von Christian syndrome Verhandl. d. deutsch path. Gesellsch, 1931.
- BARCO P. — Quarigione di frattura del femore in individu affetto da disostose ipofisaria. Regia Accademia medica de Genova. 27-I-28.
- BIANCHI G. — Sopra una rarissima osteopatia dell'età giovanile. *Archivio di Radiologia*. Vol. III, 1927, déc.-nov.
- CHESTER. — Ueber lipoïdgranulomatose. *Virchows Archives f. Path. anat.*, vol. 279, 1930.
- CHRISTIAN H. A. — Defects in Membraneous bones, exophthalmos and diabetes insipidus, an unusual syndrome of dyspituitarism. *Contribution medical a. biol. Research* 1919.
- CIGNOLINI P. — Effetti locali e generali della radioterapia in un caso di diabete insipido associato ad, osteopatia. *La Radiologia Med.*, Janv. 1929.
- COHEN, MOREAU, MURDOCH. — La Dysostose Hypophysaire. *Revue d'Orthopédie*, novembre 1930.
- DENZER B. S. — Defects in the membraneous bones, diabetes insipidus and exophthalmos; report of a case. *Amer. J. dis. Children*. April 1926.
- FRIMAN-DAHL et FORSBERG. — Xanthomatosis with defects in the cranial bones. *Act. Radiologica*. Juillet 1931.

- GRIFFITH J. P. C. — Xanthoma tuberosum, with early jaundice; and diabetes insipidus. Arch. Pediat. May 1922.
- GROSH L. C. and STIFEL J. L. — Defects in the membranous bones, diabetes insipidus and exophthalmos with report of a case. Archiv. Int. Med. Janvier 1923.
- HAND Alfred. — Defects of membranous, exophthalmos and polyuria in Childhood; is it dispituitarism ? Amer. J. Med. Sciences. 1921.
- HAND Alfred. — Tuberculose and polyuria. Archives of. Pediatrics 1893.
- HAUSMAN L. et BROMBERG. — Diabetic exophthalmic dysostosis. Archives of. Neur. a. Psychiatry. Vol. 21. N° 6, 1929.
- JASON R. S. et ABRAHAM S. V. — Christian's Syndrome : case report. Amer. J. Ophthal. Novembre 1931.
- HEATH P. — Xanthomatosis or lipoïd histiocytosis. Archives of Ophthalmology. Jan. 1931.
- HERZENBERG H. — Die skelett form der Niemann. Pickschen Krankheit. Virch. Archives. 12 octobre 1928.
- KAY T. W. — Acquired hydrocephalus with atrophic bone changes, exophthalmos et polyurie. Penn. Med. Journ. 1905-6.
- KYRKLUND R. — Beitrag zu einen seltenen symptom-komplex. Schädelweichungen exophthalmus, dystrophia adiposogénitalis, diabète insipidus. Zeitschr. J. Kinderh. 1926.
- LESNÉ E., LIÈVRE L., BOQUIEN Y. — Xanthomatose Cranio-Hypophysaire. Soc. Med. des Hôp. de Paris. 29 avril 1932.
- LESNÉ E., CLÉMENT R., GUILLAIN P. — Xanthomatose Cranio-Hypophysaire. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 18, nov. 1932.
- LUMSTOSA O. — Perfuracao dos ossos do cranio : diabètes insipid, exphthalma. Brasil Medical. Mai 1931.
- LYON et MARUM. — Die Scüllersche krankheit. Fort a. d. geb. d. Roentgenstrahlen, t. 40, fasc. 3.

- MOREAU J. — La Dyostose Hypophysaire. *Journal de Neur. et Psychiat.* Octobre 1930.
- MOREAU J. — La Dysostose Hypophysaire. *Archives Franco-Belge de chirurgie.* Sept. 1930.
- PENDE N. — Una nuova forma di endocrinosimpatosi. La sindrome di Schüller. *La Reforma Medica.* 1929.
- PINCHERLE M. — La sindrome de Hand-Schüller-Christian. *Arch. Ital. di Ped e Peur.* Sept. 1932.
- PUSEY W. A. et JOHNSTONE O. P. — A case of xanthoma diabeticorum et a case of xanthoma approaching the diabetic type with diabetes insipidus *J. Cut. Dis.* 26, 552, 1908.
- ROWLAND R. S. — Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system. *Arch. Int. Med.* 1928, 42, 611.
- ROWLAND R. S. — Christian's Syndrome and lipoïd cell hyperplasias of the reticulo-endothelial system. *Ann. Int. Med.* 1929, 2, 1277.
- ROTHNEN T. P. — Christian's Syndrome. *Radiology.* Déc. 1930.
- SCHÜLLER A. — Ueber eigenartige schädeldefekte im jugendalter. *Forsch. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen.* 23 : 12, 1915-1916.
- SCHÜLLER A. — Dysostosis Hypophysaria. *Brit. J. Rad.* april 1930.
- SCHÜLLER A. — Dysostosis hypophysaria. *Rev. Neur.* Juin 1927.
- SCHULTZ A. WERMBTER, PUHL H. — Eigentümliche granulomartige systemerkrankung des hämatopoetischen apparatus. *Virchows Arch. f. Path. anat.* 252 : 519, 1924.
- SOSMAN M.-C. — Xanthomatosis (Schüllers Disease, Christian syndrome). *Amer. Jour. of Roentg and rad. Therapy* June, 1930.
- SOSMAN M.-C. — Xanthomatosis (Schüller-Christian Disease lipoïd histiocytosis) *J. A. M. A.* Jan. 9, 1932.

- STOWE W.-R. — Diabetes Insipidus Associated with defects of the skull. *M. J. Australie*. Sept. 10, 1927.
- THOMPSON C. G., KEEGAN J. J. et DUNN A. D. — Defects of membranous bones exophthalmos, and, diabetes insipidus. *Arch. Int. Med.* 36: 650. Nov. 1926.
- TURNER A. L., DAVIDSON J. and WHITE A. C. — Xanthomatosis: some aspects of its Blood Chemistry and Pathology-Edinburgh M. J. April 1925.
- VAMPRÉ E. — Syndrome Christian. *Rev. Sud-Amer. de méd. et chir.* Mai 193-.
- WEBER F. PARKES. — Cutaneous xanthoma and xanthomatosis of other parts of the Body. Pituitary xanthomatosis. *Bristisch Journal of Dermatology*, 1924.
- WHEELER J. M. — Exophthalmos associated with diabetes insipidus and large defects in skull bones. *Tr. Am. Ophtal.* 1930.
- WIEDMANN F. D. et FREEMAN W. — Xanthoma tuberosum : two necropsies disclosing lésions of central nervous systeme and other tissues. *Arch. of Dermat. and Syph.* Février 1924.
- ABELOUS, ARGAX et SOULA. — La Rate. Traité de Physiologie de Roger et Binet, 1928.
- ANDERSON T. M. — A case of xanthoma multiplex in a child. *Brit. M. Jour.*, 1892.
- ANITSCHKOW N. et CHALATOW S. — Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Central bl. f. allg. Path. und. Path. Anal.* 1913.
- ASCHOFF L. — Das réticulo-endothéliale system. *Ergebn d. im med. u. Kinderh.* 1925.
- BACH M. J. et W. S. MIDDLETON. — Multiple myeloma and diabetes insipidus *J. A. M. A.* 1^{er} août 1931.

- BAILEY C. H. — Atheroma and other lesions produced in rabbits by cholestérol feeding. *A. J. Exp. Med.*
- BERKEISER E. J. — Multiple Myeloma of children. *Arch. surg.* May 1924.
- BLOOM W. — Splenomegaly (Gaucher) and Lipoid Histiocytosis (Niemann). *A. J. Path.* 1-1925.
- BLOOR, OKEY, CORNER. — The relation of the lipides to physiological activity. *Journal of Biological Chemistry.* 86 : 1930.
- BRODERS A. C. — Benign Xanthic Extraperiosteal Tumors of the Extremities containing Foreign Body Giant cells. *Ann surg.* 70, 574, 1919.
- BUGNARD L. — Régulation cholesterolemique dans le poumon. *Compte Rendu Soc. Biol.* Nov. 22, 29.
- CAMUS et ROUSSY. — *Compte rendu Société de Biol.* 75, 628, 1913.
- CHAMBARD E. — Des formes anatomiques du xanthelasma cutané. *Annals. d. dermat. et syph.* 1878-1879.
- CHAMBERLAIN E. N. — The effects of insulin and other Endocrine extracts on the cholesterol Content of tissues. *J. Physiol.* 70, 441. Déc. 1930.
- CHAUFFARD A. et LAROCHE G. — Pathogénie du xanthelasma. *Semaine Méd.* 30, 1910.
- CHAUFFARD A., LAROCHE G., GRIGAUT. — La cholestérinémie à l'état normal et pathologique. *Annales de Médecine*, 1920. Le cycle de la cholestérine dans l'organisme.
- CHIARI. — Die generalisierte xanthomatose von typus Schüller-Christian Egebn. d. allg. *Path. u. Path. Anat.* 24, 1931.
- CHOVESTÉK F. — Xanthelasma und ikterus. *Ztschr. f. klin Med.* 73, 1911.
- COATS J. — On two cases of diabetes associated with lipemia. *Glasgow Méd. jour.* 32, 1889.
- CORCAN P., OBERLING C., DIENST G. — La maladie de Niemann-Pick. *Revue française de ped.* 3, 789, 1917.

- CORTEN M. H. — Beitrag zur Histogenese des xanthomas. *Frankfurt Ztsch. f. Path.* 1920.
- CUSHING H. — Neurohypophysial mechanisme from a clinical standpoint. *Lancet July.* 19, 1930.
- DUBREUIL W. — Xanthome en tumeurs chez un jeune enfant. *Bulletin Soc. Franç. Derm. et Syph.* 1911.
- DIETRICH-WEBER. — Ueber ein Fibroxanthosarcom. *Virchows Arch. f. Path anat.* 212: 119, 1913.
- EAVES E. C. — Diabetes Insipidus. *Brain.* April 1930.
- ECKSTEIN et UDO WILE. — Lipid Studies in Xanthoma. *J. Biol. Chem.* June 1930.
- ENGMAN M. — Xanthoma diabeticorum Treated with insulin. *Archives Derm. and syph.* 1923.
- EPSTEIN E. et LORENZ. — Zur chemie der Gewebseinlagerungen bei einem zalla von Schüller-Christian Krank. *Ztsch. f. Phys. chem.* 1930.
- EPSTEIN E. — Die phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickschen Krank. *Ztsch. f. Phys. Chem.* 1930.
- GARRETTCHAS. — Tumors of the xanthoma type. *A. M. A.* 1924.
- GNÖBEL et GNOINSKI H. — Cholesterinstoffwechsel und reticulo endotheliales system. *Biochemische Zeitschrift*, 1927.
- GOLDSTEIN E. et HARRIS J. — Xanthoma diabeticorum. *A. J. M. S.* Feb. 1927.
- GRIFFITH J. P. C. — Xanthoma tuberosum with early jaundice and diabetes insipidus. *Arch. Ped.* 39. Mai 1922.
- FAHRT T. et STAMM. — Zur Frage der soguenanten lipoidzellen hyperplasie *Klin. Wochenschr.* 3. 1206, 1924.
- FAHRT T. et STAMM. — Zur Frage der sogenannten lipoidzellen lesterinemique. *Arch. Anat. Mic.* 25 : 471. 1929.
- HARRISON G. A. and Whitefield : Pathogenesis of Xanthoma. *British J. Derm. Mar.* 1923.
- HOFER K. — Der Lipoidzellen der Schuller-Christian Krankheit. *Klin Wochens. Nov.* 1930.

- JACARELLI E. — Sindromi ipofisari e disturbi del ricambio calcio della scheletro. *Endocrin. et pat. constit.* 6 août 1931.
- JAFFÉ R. H. — Réticulo-endothelial system. Its role in path. Conditions. *Arch. Path.* 1927.
- JASON S. V. ABRAHAM. — Christian Syndrome. *A. Jour. Ophtol.* Nov. 1931.
- JGHENTI U. K. — Zur Frage der Allgemeinen granulomatösen xanthomatose Virchows. *Arch. f. anat. Path.* 1931.
- KAWAMURA R. — Die cholesterinesterverfettung, Jena, Gustav. Fischer 1911.
- KLEINMAN H. — Beitrag zur lipoïdchemie den granulomatösen xanthomatose Virchows. *Arch. f. path. Anat.* 1931.
- KNOWLES F. C. et FISCHER H. N. — Xanthoma tuberosum multiplex in Childhood with Viscéral et Tendon Shaeath Involvement. *J. A. M. A.* Nov. 12, 1921.
- LEITES S. et RIABOW H. — Zur Frage der Beeinflussung des retikulo-endothéliales system durch die Drusen mit innerer sekretion. *Ztsch. f. d. ges. exp. med.* 1928.
- LEITES S. — Studien über Fette und lipoidstoffwechsel. VI Biochemische Zeitschrift. 1927.
- LIEB H. — Cérébrosidspeicherung beisprenomégalie, typus Gaucher. *Ztsch. f. Physiol. chem.* 140; 305, 1924.
- LESNÉ E., LIEVRE A., BOQUIEN Y. — Accidents œdémateux provoqués par l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse. *Société Biol.*, 2 juillet 1932.
- LESNÉ E., LIÈVRE L.-A., BOQUIEN Y. — Xanthomatose cranio-hypophysaire. *Presse Médicale*, 25 janvier 1933.
- LYON E. et MEYER H. — Krankheitsercheinungen in der Mundhöhle bei der Schüller-Christianschen Krankheit. *Ztsch f. Kindh* 49, 768, 1930.
- MALAGUETA I. — Xanthomatose, maladie de la nutrition. *Archives Brasil Med.* Vol. XIX-26-315, 1929.
- MARINESCO G., RADOVICI A. — Idiotie Amaurotique. L'encéphale. Mars 1923.

- MOLLARET P., RATHERY T. — La Glande Hypophysaire. *Paris Méd.* Mai 3, 1930.
- MC DONAGH J. E. R. — Case of congénital xanthoma (Endothélioma). *Brit J. Derm.* 23, 115-1911.
- MERRILL A. S. — Xanthoma with multiple bone lesions. *Amen. J. Roentg.* Octobre 1920.
- MERKLEN. — Le système réticulo-endothélial. *Paris Méd.* 28 juillet 1928.
- NOEL R., DECHAUME J., CROISAT et GHICHARD A. — Le système réticulo-endothélial normal et pathologique. *Journal de Médecine de Lyon.* 20 décembre 1932.
- NIEMANN A. — Ein unbekantes Krankheitsbild, *Yahrb. f. Kinderh.* 79: 1-1914.
- OBERLING C. — Le système réticulo-endothélial. *Ann. d'Anat. path. m. chir.* 1: 87-1924.
- OBERLING C. — Maladie de Gaucher. *Ann. d'Anat. path.* 353-1926.
- OPPENHEIMER B. S. and FISHBERG. — Lipémia and the réticulo-endothélial apparatus. *Arch. Int. Med.* Nov. 1925.
- PICK L. — Zur Pathologischen anatomie des morbus Gaucher. *Méd. Klin.* Nov. 1922.
- PICK E. et BIELSCHOWSKY M. — Ueber lipoidzellige splenomégalie (Typus Niemann-Pick) und amaurotische Idiotie *Klin. Wochen* 6: 1631-1927.
- RAAB W. — Pituitrin. Fettstoffwechselwirkung und vegetatives Nervensystem *Ztsch. f. d. ges. exper. med.* 1928, 62 366-377.
- RAYER P. — *Traité Théorique et Pratique des Maladies de la Peau.* Paris, 1836.
- REISS O., KATSUYI K. — Gaucher's Disease *Amer. J. of Child. Dis.* Feb. 1932.
- RENAUT. — *C. R. Biol.* LVI, p. 916, et *Arch. d'Anat mic.* IX, 1907.
- RIBBERT. — Du abscheidung intravenös injizierten gelöstem Karmins in den Geweben. *Ztschs. f. all. Physiol.* 4: 201-1904.

- ROCHADA M. — Considérations sur la maladie de Schüller. *Brasil Méd.* Mai 1931.
- ROUSLACROIX A. — Nouvelle vue d'ensemble sur le système réticulo-endothélial. 1931.
- SLOTWINSKI. — Recherches histochimiques sur le rôle du système R.-E. dans le métabolisme des graisses. *C. R. Soc. Biol.* Juin 1929.
- SMITH D. — Method for différential Diagnoses between xanthomatous et Melanin tumors.
- SOPHIAN A. — Diabetes insipidus and ostéites Fibrosa polycystica.
- SPILLMAN et WATRIN. — *Paris Méd.* 10-193-1920.
- STOOS. — Maladie de Christian-Schüller, *Schweiz Medz Woch.* Déc. 1931.
- STEWART B. M. — Xanthomatoses. *Brit. Med. J.* 1924.
- STEWART M. J. — On the cellular réactions induced by local deposits of cholestérine in tissues. *J. Path. et Bact.*, 1914-1915.
- URECHA et ELEKES. — *Rev. Neurol March.* 1930.
- VERNE J. — Système réticulo-endothélial (monographie Chahine).
- WASCOWITZ B. — Niemann Pick's Disease. *Amer. J. Child Dis.* August. 1931.
- WEBER F. P. and SCHMIDT H. — A case de diabetes insipidus with a peculiar Nécropsy Finding in the lobe postérieur of the Pituitary Body. *A. J. M. Sc.* 152: 892 1916.
- WEIL P. E. et CHEVALIER P. — Maladie de Gaucher. *Paris Méd.* 1926.
- WELT S., ROSENTHAL N., OPPENHEIMER B. S. — Gauchers Splenomégalie.
- WHITEFIELD A. — Xanthoma et Cholestérinémie. *Lancet* 1921.
-

Table des Matières

	Pages
<i>Chapitre Premier</i>	
Historique	9
<i>Chapitre II</i>	
Symptômes	14
<i>Chapitre III</i>	
Physiologie pathologique :	
a) Xanthomatose	33
<i>Chapitre IV</i>	
Physiologie pathologique :	
b) Système réticulo endothélial	42
<i>Chapitre V</i>	
Réticulo-endothélioses	51
<i>Chapitre VI</i>	
Premières observations françaises	60
Conclusion	77
Bibliographie	79

